Comment mieux traiter les addictions aux drogues ? Nouveaux défis scientifiques et cliniques pour l'Europe

9 et 10 décembre 2008

Grand Amphithéâtre de la Sorbonne – Paris V

Compte rendu des débats

Sommaire

Etienne Apaire, Président de la MILDT **3**

Gérard Bréart, Directeur de l'Institut de santé publique de l'INSERM **5**

Roselyne Bachelot, Ministre de la santé, de la jeunesse, des sports et de la vie associative **7**

Robert West, Rédacteur en chef de la revue « Addiction », Londres - Royaume-Uni **9**

Session 1 : Avancées de la recherche en neurobiologie des addictions : quelle pistes nouvelles pour la mise au point de traitements plus efficaces ? **12**

Session 2 : Quelles voies de traitement pour les addictions à la cocaïne et au crack ? **28**

Session 3 : potentialités des approches de type communautaire **41**

Session spéciale : Présentation du rapport de la Direction générale « Santé et consommateurs » de la Commission européenne sur la situation et la qualité des dispositifs de soins en Europe pour les usagers de drogues **47**

Session 4 : Quel devenir à moyen et long terme pour les patients sous traitement de substitution aux opiacés ? **51**

Session 5 : Quelle prise en charge pour les jeunes consommateurs intensifs de cannabis ? **64**

Session 6 : Les arrêts sans traitement : intérêt et potentialités **72**

Session 7 : Comment mieux organiser la recherche sur la prise en charge des addictions au niveau européen ? **82**

Discours de clôture **97**

Ouverture

Journée du 9 décembre 2008

Dominique Vuillaume, Chargé de mission, recherche, MILDT
Je vais céder la parole à Etienne Apaire, Président de la MILDT qui va vous expliquer pourquoi nous avons souhaité organiser cette rencontre scientifique européenne, et nous dire ce qu'il en attend par rapport aux préoccupations qui sont les nôtres, qui sont de mieux éclairer les politiques publiques à partir des progrès de la recherche.

Etienne Apaire, Président de la MILDT
Je voudrais tout d'abord remercier le recteur de l'Académie de Paris, et Chancelier des universités, Monsieur Quénet pour nous avoir permis de tenir ces assises pendant deux jours dans cette salle prestigieuse et chargée d'histoire. Nous nous efforcerons de nous montrer dignes de ce lieu par le sérieux de nos propos et de nos débats. Je voudrais également remercier nos amis chercheurs européens et d'autres continents, qui ont accepté de venir à Paris pour nous faire part de leurs travaux les plus récents sur la question du traitement des addictions, et nous permettre ainsi de donner une dimension très internationale à ce colloque.
Comme vous l'aurez compris à la lecture de ce programme, nous avons délibérément opté pour une rencontre scientifique la plus ouverte possible sur les recherches qui sont font en-dehors de nos frontières nationales. Ce faisant, je n'oublie pas l'ensemble des intervenants français que nous avons également mobilisés pour cette manifestation, et en particulier les membres du Conseil Scientifique de la MILDT, ainsi que le pôle recherche de la mission qui se sont pleinement investis dans la préparation de ce colloque et dans son animation. Enfin, je me réjouis que cette séance d'ouverture soit ponctuée par l'intervention de Madame Bachelot, Ministre de la santé, de la jeunesse, des sports et de la vie associative, montrant par là tout l'intérêt que les autorités française portent au thème de notre colloque.
Pourquoi ce colloque scientifique européen ? Je dois vous faire part des motivations qui nous ont conduits à organiser cette rencontre scientifique européenne. En tant que structure de coordination des politiques publiques françaises en matière de drogue et de prévention des addictions, la MILDT a une responsabilité particulière. Elle doit veiller en permanence à l'adaptation de ces politiques à l'évolution des consommations et des modes d'usage et aux nouveaux risques associés à ces évolutions. Or, de ce point de vue que constate-t-on ? Les évolutions des consommations de drogues sont permanentes dans nos pays et semblent d'ailleurs s'accélérer ces dernières années. On constate une hausse très sensible de la consommation de cocaïne en France et dans beaucoup d'autres pays de l'Union Européenne, le maintien de la consommation de cannabis par des adolescents et des jeunes adultes à un niveau très élevé, surtout si l'on envisage les usagers réguliers de cette drogue, et a fortiori les usagers quotidiens qui sont estimés à 550.000 en France. Si la consommation moyenne d'alcool diminue régulièrement, les épisodes d'ivresse alcoolique de type binge drinking, sont en nette progression chez les jeunes, et cette tendance n'épargne pas les très jeunes adolescents âgés de 13, 14 et 15 ans.
Il faut bien comprendre que ces évolutions de consommation se traduisent à l'autre bout de la chaîne par des évolutions très marquées, des demandes de soins pour dépendance aux drogues. Ainsi, les services de santé français enregistrent-ils depuis plusieurs années, une hausse très sensible des demandes de soins pour addiction à la cocaïne, ainsi que des demandes de prise en charge venant de jeunes consommateurs intensifs de cannabis qui de

fait sont devenus réellement dépendants de cette substance. Pour faire face à ces faits nouveaux, nous ne pouvons pas seulement compter sur une bonne volonté et à l'esprit d'expérimentation des soignants qui sont en première ligne et qui doivent répondre au jour le jour, même si leurs efforts sont irremplaçables. Nous avons également besoin de la recherche et d'une recherche de qualité avec une responsabilité particulière pour nous, pouvoirs publics. Nous devons pousser les feux de cette recherche pour dégager des nouvelles voies de traitement et aider ainsi les patients, tomber dans le piège de ces nouvelles dépendances, à renoncer à leurs usages de drogue et à retrouver leur libre arbitre qui est la clé de leur liberté et celle de leurs proches. D'où l'importance pour nous de contribuer au travers de ce colloque européen à faire le point sur les connaissances les plus récemment acquises en matière de soins en addictologie et explorer de façon prospective leur potentialité pour identifier les pistes de traitement de demain.

C'est ce que nous avons fait, ce que nous faisons, ce que nous allons faire en matière de développement de la recherche sur les drogues et sur le traitement des addictions. Le soin aux personnes dépendantes aux drogues, est un soin par définition difficile, par la diversité des profils et des attentes des patients, troubles psychiatriques associés, situations de poly-addiction, abondance de l'offre de produits qui multiplie les occasions de rechute. Certains cliniciens parlent volontiers à ce sujet d'un soin de crise, en particulier dans les phases d'initiation du traitement. Ces difficultés vous les connaissez mieux que moi et je pense que Monsieur Robert West, rédacteur en chef de la prestigieuse revue « Addiction », qui a accepté d'introduire les enjeux scientifiques et cliniques des questions soumises au débat de ce colloque, va y faire allusion. Par ricochet, la recherche sur le traitement des addictions, et en particulier la recherche clinique, est une recherche difficile. Difficulté à constituer des groupes homogènes de patients pour l'évaluation des traitements, nombre important de perdus de vue dans les études du fait de ruptures fréquentes de soins, difficulté à mettre au point des modèles animaux qui se rapprochent de façon convaincante des conditions humaines, multi-factorialité des processus qui mènent à l'addiction, ce qui implique sur le versant de la science des recherches interdisciplinaires par nature difficiles à concevoir et à mettre en œuvre.

Je pense que les autorités françaises ont pris conscience de ces difficultés avec la création, dès 1993, de l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies afin de produire les données épidémiologiques de base à la fois à l'usage des pouvoirs publics, et à celui des cliniciens et des chercheurs. Par la suite la MIDLT a mis en place, avec l'aide d'un conseil scientifique ad' oc une politique active d'incitation à la recherche sur les drogues au moyen d'un appel d'offre annuel qui associe depuis un partenariat avec l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale. Je salue à cette occasion la présence à la tribune de Gérard Bréart, Directeur de l'Institut de santé publique de l'Inserm qui prendra la parole après moi. Par ailleurs, nous nous efforçons de financer des bourses au profit des jeunes chercheurs qui ont choisi de développer des recherches dans nos domaines afin de contribuer à étoffer pour les années qui viennent notre potentiel de recherche.

Nous nous sommes également fortement investis depuis 2005 dans le soutien à un essai clinique européen original, intitulé « International Needs for Cannabis treatment » qui fédère cinq pays, France, Allemagne, Pays-Bas, Belgique et Suisse, et qui a pour ambition d'évaluer l'efficacité d'une modalité de thérapie familiale auprès des jeunes consommateurs intensifs de cannabis. La MILDT a assuré le financement quasi intégral du volet français de cette étude, montrant par là qu'elle était prête à se mobiliser pour soutenir des projets de recherche innovants. Je vous invite à assister demain en fin de matinée à la 5ème session de ce colloque, à l'occasion de laquelle les promoteurs de cette étude vous présenteront leur protocole et leurs premières données.

Sachez enfin qu'au travers du nouveau plan français de lutte contre les drogues et les toxicomanies adopté au mois de juillet par le gouvernement et qui couvre la période 2008-

2011, nous nous sommes fixés des objectifs relativement ambitieux mais réalistes pour accélérer le développement de la recherche sur les drogues et les addictions, en particulier dans le domaine de la recherche clinique. Que cela soit par le financement de projets de recherche ou par le financement de travaux de thèses, par la mobilisation des différents ministères concernés, ou par l'incitation à la construction de projets de recherche européens.
Nous attendons de ce colloque qu'il fasse émerger de nouvelles problématiques et le cas échéant de briser des tabous. Vous me permettrez de ne pas reprendre des termes trop techniques, je les ai remplacés par des questions que peuvent se poser nos concitoyens. Le vaccin de la drogue mythe ou réalité ? La substitution a-t-elle une fin ? Sortir de la drogue sans médecin. Communauté thérapeutique le retour. Voilà des questions que les uns et les autres ou en tout cas que les pouvoirs publics peuvent se poser, voilà les questions qui doivent trouver des réponses et nous espérons que ces questions pourront trouver ces réponses aujourd'hui. Comment développer un niveau européen de recherche suffisant comparable à d'autres pays ? Faut-il créer un Erasmus de la drogue ? Peut-on mutualiser certains moyens de recherche ? Pas seulement pour faire des économies d'échelle, mais aussi et surtout pour augmenter la taille des populations étudiées, homogénéiser les méthodes et les outils de recherche utilisés, et faire en sorte d'augmenter à la fois la puissance statistique et la comparabilité des résultats. Comment favoriser l'élaboration de projets interdisciplinaires, neuroscience clinique, clinique SHS, clinique santé publique ? Quel levier pourrait être mobilisé pour ce faire ? La diffusion de techniques fédératrices de plus en plus puissantes, comme par exemple l'imagerie cérébrale peut-elle être un de ces leviers ? Comment parallèlement favoriser l'éclosion de projets d'évaluation clinique, voire d'études de cohorte à l'échelle européenne, à l'instar de l'étude IMAGEN qui sera évoquée lors de la première session ? Comment intéresser davantage l'industrie pharmaceutique mondiale et européenne à la pharmacologie des addictions en regard de la faiblesse actuelle de ses investissements dans ce domaine, alors que certaines formes d'addictions concernent plusieurs centaines de millions de personnes de par le monde, tabac et alcool et notamment ?
Voilà quelques interrogations qui me viennent à l'esprit et donc j'espère sincèrement qu'elles commenceront à trouver des réponses à l'issue de ce colloque. Je vous remercie de votre attention.

Gérard Bréart, Directeur de l'Institut de santé publique de l'INSERM
Je vous présente les excuses du professeur André Sirota qui a dû se rendre à une autre réunion européenne sur les infrastructures de recherche. Monsieur le Président, chers collègues, Mesdames et Messieurs, la recherche, qu'elle concerne l'épidémiologie, la physiologie, la physiopathologie, la thérapeutique, la prévention, les sciences humaines et sociales ou la santé publique, a pour but ultime l'amélioration de la santé des êtres humains, et les produits psycho-actifs ont eu, et ont encore, une position particulière dans l'histoire de l'homme et des sociétés. Un usage rituel a profondément marqué, et marque encore, certaines populations ou certains groupes. A côté de ces rituels une utilisation ciblée visant le plus souvent à manipuler ou à asservir des humains a été, et reste encore, en vigueur.
De nos jours nombreux sont les êtres humains qui cherchent à dépasser les frontières de leur conscience et à explorer des mondes nouveaux. Pour certains, il s'agit de surmonter un mal-être, pour d'autres d'une simple curiosité. Ces motifs sont en soi parfaitement recevables, sous réserve que les moyens utilisés, par essence transformateurs des sensations, n'aboutissent pas à des modifications graves du comportement et à l'assujettissement des sujets aux produits. C'est-à-dire la survenue de conduites d'abus ou de dépendance. Or, la majorité des produits psycho-actifs possèdent potentiellement, à des degrés variés, la capacité de déclencher ces deux conséquences. Les sociétés contemporaines, probablement dans un souci de protection de leur sujet et du groupe social, ont élaboré des classifications des produits

psycho-actifs basées sur leur degré de risque pour la santé publique, et leur valeur thérapeutique. Ici, la notion de santé publique doit être entendue dans son acception la plus large.

Au niveau international la politique suivie en matière de toxicomanie est régie par trois conventions de l'Organisation des Nations Unies, nous n'allons pas entrer dans le détail de ces conventions, nous en retiendrons qu'elles interdisent, hormis pour les besoins médicaux, la production, la diffusion, la commercialisation et la consommation en les pénalisant. Si la problématique des drogues d'abus a une réponse mondiale qui est judiciaire et policière, une recherche scientifique dans ce domaine est nécessaire. Cette recherche est nécessaire pour au moins trois raisons, l'interdiction de consommer est d'autant plus contournée que la prise du produit répond à une demande individuelle, comme il a été dit plus haut, l'évasion ne serait-ce qu'à titre récréatif ou expérimental, est une aspiration humaine. Deuxièmement, la science n'a pas de frontières, et comprendre les mécanises des effets d'une drogue, de l'accoutumance, de la dépendance, permet d'avancer dans le décryptage du fonctionnement cérébral, et également dans la possibilité de propositions d'actions. L'absence de connaissances des mécanismes présidant aux effets d'une drogue, ampute toute possibilité de mise au point d'un traitement chimique adapté. Les données épidémiologiques disponibles, certaines viennent d'être rappelées, démontrent l'ampleur du phénomène au niveau de l'union européenne. Selon l'ODT, un quart de la population européenne a consommé au moins une fois du cannabis, et 4 millions de personnes en consomment tous les jours ou presque. Environ 7,5 millions d'adultes jeunes ont expérimenté la cocaïne et une consommation active concernerait 1,5 million de sujets, et à peu près le même nombre de consommateurs d'opiacés à problème. Quant à l'alcool, il devance de loin les produits illicites, puisqu'on estime que 23 millions d'Européens, 5 % des hommes et 1 % des femmes sont dépendants de l'alcool.

Qu'en est-il de la recherche sur ces thèmes en France et dans l'Union Européenne ? Même si, comme pour tous les domaines de recherche, on peut considérer que les efforts sont insuffisants, il existe des points positifs. Au niveau national, il y a eu création de l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies. Il y a eu la création par l'Inserm en 1992, d'une inter commission recherche sur les conduites normales et pathologiques en matière de consommation, qui incluait explicitement dans son champ les consommations de drogues, et qui a joué un rôle pionner d'impulsion pour développer ce domaine de recherche. La mise en place par la MILDT, en 2000, en collaboration avec l'Inserm, d'un appel à projet de recherches annuelles, et qui d'une certaine manière, a pris le relais de l'inter commission. Et la mise en place en 2001, d'une action incitative plus spécifique sur l'alcool qui est coordonnée par Bertrand Malpace. Au niveau européen, le Groupe Pompidou, créé en 1971, a pour mission principale de contribuer à l'élaboration au sein de ces états membres, de politiques en matière de lutte contre la toxicomanie. Le groupe cherche à relier les politiques, la pratique et la recherche scientifique dans ce domaine. L'Union Européenne a organisé la surveillance épidémiologique de la toxicomanie en créant l'Office Européen des drogues et des toxicomanies. Sa mission est d'organiser au niveau européen, la collecte et l'analyse des données concernant les consommations de drogues et leur évolution. L'alcool n'est pas compris de ce périmètre d'investigation. Pour l'alcool, l'Union reprenant l'approche adoptée par la plupart des Etats, a récemment créé le Forum Alcool Santé placé au sein de la DG Sanco, santé consommateur, auxquels participent conjointement des acteurs de santé, des producteurs de boissons alcoolisées, des publicistes. Les missions consistent à aider à élaborer des mesures d'information, d'éduction et de prévention réunies sous forme d'une charte.

Ces différents dispositifs européens indiscutablement sont utiles, mais ils traitent surtout de l'observation et du conseil. Par contre, en matière de recherche biomédicale et en santé publique, un déficit existe, même si certains projets européens viennent d'être rappelés. La clé des phénomènes régissant la toxicomanie et l'alcoolisme, réside à la fois dans les désordres

induits au niveau moléculaire, cellulaire, et architectural du système nerveux central, mais aussi de l'environnement pris dans son sens le plus large. La recherche relève donc à la fois des neurosciences et de la santé publique, donc des deux instituts correspondant de l'Inserm, c'est-à-dire l'Institut neuroscience et l'Institut de santé publique, même si de nombreux autres domaines sont concernés. Les forces existantes de recherche en neuroscience en Europe et en France sont puissantes, et en ce qui concerne la santé publique il y a en France, plus de 200 équipes qui disent consacrer une partie de leur travail à la recherche en santé publique.
Bien entendu, malgré ce fort potentiel global sur l'ensemble et de neuroscience et de la santé publique, le paysage de la recherche est extrêmement morcelé, constitué le plus souvent de petites équipes, et donc promouvoir le rapprochement des chercheurs et des laboratoires œuvrant dans un domaine commun, fait partie des missions des instituts de recherche, et en particulier des deux les plus concernés. L'Inserm a également une longue tradition de partenariat qui sera développée ou amplifiée avec les pays européens, et avec pour objectif de soutenir les échanges de personnels et de soutenir d'ambitieux projets de recherche. Je peux donc vous assurer que les deux instituts que j'ai mentionnés, et avec l'impulsion de nos ministres de tutelle, sont prêts à voir avec vous quels pourraient être les axes à privilégier, et comment ils pourraient être développés, notamment avec la MILDT et les autres agences de financement. Je suis sûr que ce colloque va effectivement permettre de définir de nouveaux axes de travail. Je vous remercie.

Roselyne Bachelot, Ministre de la santé, de la jeunesse, des sports et de la vie associative
Bonjour à toutes, bonjour à tous. Monsieur le Président, cher Etienne Apaire, Monsieur le Directeur de l'Institut de santé publique, cher Gérard Bréart, Mesdames, Messieurs, et je ne saluerai pas toutes les éminentes personnalités présentes par leur qualité. Mesdames, Messieurs, chers amis. L'addiction constitue un problème majeur de santé publique. Si les chiffres de la consommation de drogue en Europe varient en fonction des pays, en fonction des produits, ces chiffres restent préoccupants. Vingt trois millions d'Européens ont ainsi consommé du cannabis au cours des douze derniers mois. Un million ont consommé de l'ecstasy au cours des trente derniers jours. La consommation de cocaïne quant à elle progresse rapidement, 4 % des adultes européens en ont été usagers à un moment ou à un autre de leur vie. La complexité des mécanismes de l'addiction, et la fréquence des poly-addictions, nous imposent de mettre en œuvre de nouvelles stratégies thérapeutiques pour extraire du cercle de la dépendance, ceux et celles qui s'y enferment. Bien entendu, nous devons prendre en compte les multiples conséquences sanitaires de la consommation de drogues. Le tabac est l'alcool sont les premières causes de mortalité évitable. S'agissant des drogues illicites, rappelons que les pratiques d'injection sont responsables de la contamination d'un million d'Européens par le virus de l'hépatite C. Les décès par surdose sont également en augmentation en Europe.
Face aux effets immédiats de la dépendance, face au risque sanitaire, le développement de la recherche, aussi bien fondamentale, clinique, qu'épidémiologique, est primordial. Aussi, je voudrais souligner le rôle d'un colloque comme celui-ci. En réunissant les plus grands experts européens, et en permettant de comparer les stratégies, et les approches, ce colloque facilitera le partage des savoirs, et du savoir-faire, et nous permettra de la recherche à la prise en charge, de mieux traiter les addictions. Vous le savez, la lutte contre les addictions, ne peut s'entendre de façon univoque. Pour contrarier l'addiction, il convient de faire porter nos efforts sur tous les fronts. Le rappel à la loi, la prévention, la réduction des risques, la prise en charge, rien ne doit être négligé. C'est dans l'équilibre entre les différents axes que notre action sera la plus efficace. L'interdiction est un devoir de la puissance publique, dès lors qu'il s'agit de protéger, avant même de pouvoir convaincre chacun d'adopter par lui-même bénéfique à sa santé. Cependant, si certaines mesures d'interdiction peuvent être bénéfiques à

cours et à moyen terme, nous devons nous assurer qu'une politique de lutte contre les addictions conduit à une démarche volontaire librement assumée. Prévenir l'addiction, c'est susciter l'autonomie, c'est instaurer une éducation préventive dont la finalité est véritablement émancipatrice. A la dépendance nous devons substituer la liberté. Un grand nombre de personnes reste encore à l'écart des campagnes de prévention. Nous devons engager des stratégies mieux ciblées, mieux adaptées aux populations les plus exposées aux risques. Il nous faut mieux décrypter également les déterminants des conduites addictives et de la dépendance, pour mieux prévenir les consommations. Ajouter un volet préventif au volet répressif ne suffit pas néanmoins à constituer une politique complète, globale, pragmatique, qui permette ainsi de diminuer les risques inhérent à l'addiction. Lorsque la dépendance est installée, il faut encore savoir prendre les mesures susceptibles de réduire les risques induits par toute pratique addictive. Nous ne pouvons pas fermer les yeux sur les réalités.

Notre rôle s'est bien de protéger. Le dernier axe de notre lutte contre les addictions, est bien évidemment la prise en charge. De même qu'il nous est impossible d'établir un modèle unique généralisable de personnes dépendantes, il ne saurait y avoir de traitements stéréotypés appliqués mécaniquement. Aussi, devons-nous, dans notre prise en charge, porter une attention scrupuleuse à chaque individu considéré dans sa singularité. Un bon traitement est un traitement adapté. A cet égard, le rôle de la recherche scientifique, votre rôle, est capital. Face aux idées préconçues, face aux idéologies, des résultats scientifiques rigoureux et incontestables nous permettront de mener une action plus efficace et plus concrète. Les pistes à explorer sont encore nombreuses. Nous devons mieux mesurer par exemple, l'importance des diverses consommations, et mieux connaître les populations les plus vulnérables, pour mieux cibler nos priorités. Il nous faut également progresser sur les voies thérapeutiques, pour découvrir de nouvelles modalités d'intervention et éprouver certaines pratiques déjà diffusées. Dans cette perspective chaque Etat membre de l'Union Européenne, peut prendre des initiatives importantes en matière de recherche. La France a montré sa détermination en instaurant le plan 2007-2011 pour la prise en charge et la prévention des addictions, ainsi que le récent plan gouvernemental de lutte contre les drogues et les toxicomanies, plan 2008-2011. Ces plans comportent diverses mesures visant à dynamiser et à coordonner la recherche. Notamment la recherche clinique, sans la réduire à sa dimension pharmacologique. Leur objectif est d'améliorer la qualité des pratiques professionnelles et des formations, de soutenir la recherche et son rôle moteur. Par l'intermédiaire du programme hospitalier de recherche clinique, de constituer un réseau national de recherche clinique, ou encore, d'impliquer davantage les différentes agences dans la recherche sur les addictions. Des études déjà réalisées, ou en cours d'élaboration, nous permettront d'orienter notre action vers une meilleure prise en charge des personnes dépendantes. Les risques liés à la consommation de cocaïne sont actuellement sous-estimés, et les modalités de prise en charte des consommateurs de cocaïne, encore mal codifiées, aucun protocole thérapeutique n'étant validé.

C'est pourquoi j'ai saisi la haute autorité de santé, pour établir des recommandations sur la prise en charte des usagers de cocaïne. J'ai aussi souhaité conduire, avec l'aide de l'Agence Nationale de la recherche sur le sida, et l'Inserm, une grande enquête permettant d'étudier les conditions de la mise en œuvre de la primo prescription de méthadone par les médecins généralistes. Concernant les addictions sans substance, j'ai également commandé à l'Inserm une importante expertise collective sur les jeux de hasard et d'argent afin de bâtir une première politique sanitaire pour prévenir et venir en aide aux jours pathologiques. En outre, j'ai demandé à l'Institut National de Veille Sanitaire, d'améliorer la surveillance de la consommation des substances addictives sur le plan sanitaire.

Pour améliorer nos pratiques de prise en charge des addictions, la mise en commun de nos expériences et de nos compétences au niveau européen, est un atout considérable. Certes, nos lois et nos systèmes de santé sont loin d'être identiques, et j'ai pu en mesurer, en assurant

cette présidence du Conseil santé européen, toutes nos différences et toutes leurs subtilités. Pourtant, nos impératifs de santé sont des impératifs partagés. Dans le domaine de la consommation de drogues et de ses conséquences sanitaires, comment ne pas voir tout ce qui nous rassemble. Beaucoup de questions pour lesquelles nous souhaitons trouver des réponses fiables et efficaces, beaucoup de ces questions nous sont communes. Or, pour y répondre, la mise en place de protocoles de recherche de plus en plus complexes, de plus en plus coûteux et qui nécessitent des effectifs de plus en plus grands, est une étape indispensable. C'est donc dans l'intérêt de tous que la coopération européenne doit être renforcée, au plus grand bénéfice des chercheurs, comme des consommateurs de drogues. Ainsi, au-delà des volontés, des initiatives isolées de chaque pays, il semble nécessaire de fédérer les recherches dans le champ de l'addictologie entre nos Etats et entre nos organismes de recherche européens. Je ne doute pas que les travaux de ce colloque nous permettrons d'avancer en ce sens. A l'approche globale, multiple et pragmatique que nécessite le traitement des addictions, viendra ainsi s'ajouter une approche européenne des plus fructueuses. Je vous remercie de l'avoir compris, d'y participer, et je vous souhaite une très bonne journée de travail.

Robert West, Rédacteur en chef de la revue « Addiction », Londres - Royaume-Uni

Je vais tenter de dresser le cadre des diverses présentations. Pour ce faire, nous allons regarder un certain nombre de questions fondamentales auxquelles nous devons répondre. Que voulons-nous dire par addiction. Ce concept a changé dans le temps. Au départ, il s'agissait de la description d'une situation dans laquelle la personne est obligée de prendre une drogue pour un besoin purement physiologique, et l'accent était mis sur le comportement, et la procuration d'un certain plaisir. Ce sont les comportements qui posent problème. Si l'addiction n'était qu'un problème physiologique, nous pouvions facilement sevrer les personnes en leur donnant d'autres drogues ou en les hospitalisant quelques semaines. Souvent les personnes se voient dans l'obligation de continuer à consommer de la drogue.

J'ai listé trois signes constituant les éléments clés. Dans le premier cas, la personne conserve le même comportement malgré le mal qu'il génère pour elle et pour autrui. Je suis moi-même spécialiste du tabagisme, et même si les personnes souhaitent arrêter leur consommation, elles n'y parviennent pas. Le désir de changement est difficile à mettre en œuvre. Qu'est-ce qui détermine une priorité pour tout comportement ? Pour comprendre l'addiction, il faut savoir ce qui motive le comportement. C'est à la fois simple et complexe.

Quand on parle d'addiction, il est très important de comprendre que c'est une question d'équilibre entre une motivation puissante de s'engager dans une activité et l'influence potentiellement faible d'autres motivations qui viennent contrebalancer, et ces deux facteurs peuvent jouer un rôle dans l'addiction. J'ai développé une théorie de la motivation qui doit capter à la fois la simplicité et la complexité du comportement humain, et l'appliquer au problème de l'addiction. Dans ce modèle, nous parlons de motivation qui donne de l'énergie et influence notre comportement. Ce que nous faisons à tout moment est déterminé par l'équilibre entre les impulsions en compétition et les inhibitions qui y sont liées. Cela repose sur deux concepts clés : les désirs et les besoins.

Par le désir, nous avons des sentiments de plaisir et de satisfaction anticipés, et par le besoin, nous avons une sorte de soulagement par rapport à un problème comme la faim, la soif. La cause d'une addiction va au-delà de l'individu, de la substance ou de l'environnement. Ces trois éléments doivent se conjuguer pour générer un comportement. Dans certains cas, l'individu sera un être parfaitement normal, dans un environnement pathologique. Dans d'autres cas, l'individu aura grandi dans un environnement normal, mais sera susceptible de développer une addiction pour des raisons physiologiques ou psychologiques, et dans d'autres cas, l'élément le plus fort sera l'exposition à une drogue extrêmement addictive. Dans la majorité des cas, ce sera une combinaison des trois facteurs.

Aujourd'hui, vous allez entendre parler de ces trois facteurs, de leur rôle et des façons d'aider les personnes pour qu'elles surmontent leur addiction. Certains individus présentent des niveaux très bas de motivations en compétition. Les individus qui acceptent mal les règles de la société, par exemple, ou qui n'ont pas une grande opinion d'eux-mêmes, sont davantage susceptibles de consommer des substances.
Enfin, certains ont une faible capacité d'inhibition. Il existe des facteurs physiologiques ou autres qui vont rendre l'arrêt de certaines consommations difficile. Quelques comportements addictifs ont la capacité de stimuler l'impulsion. Autrement dit, ils donnent des habitudes. Un élément important de l'addiction est le lien entre une stimulation, un déclenchement, et le gain perçu. La stimulation génère le déclenchement qui apporte le bénéfice. C'est ainsi qu'une habitude s'installe. Certaines drogues, comme la nicotine, favorisent cet enchaînement. Quelques drogues ont également la capacité de générer des désirs, des besoins forts. Il faut toujours avoir en tête que la satisfaction joue un rôle, mais également le besoin d'être soulagé ou d'éviter l'inconfort. Si une drogue est facile à prendre et disponible, et qu'elle n'a pas de conséquence négative majeure au départ, il sera plus facile de prendre cette drogue, ce qui entraînera la propension à la dépendance.
Certains environnements vont promouvoir un comportement. Un grand nombre de caractéristiques de l'environnement peuvent encourager un comportement. L'être humain est très opportuniste, et si une possibilité s'offre à lui, il la saisit. Il a aussi une grande faculté de mimétisme, et s'il voit quelqu'un faire telle chose, il a aussi envie de la faire. Si nous avons des sources de stress ou d'inconfort dans notre vie, et que cette drogue peut éventuellement nous aider à faire face, nous serons attirés. Encore une fois, c'est une question d'équilibre. Nous savons, par exemple, que même si les parents fument mais qu'ils donnent l'impression à l'enfant d'être contre le tabac, l'enfant aura moins de chance de fumer. Le stress est un facteur majeur. Quand une personne est stressée, il est très difficile de la convaincre de cesser de fumer, de boire, ou de prendre de la drogue. Dans le cadre du combat contre l'addiction, nous devons aborder ce problème sous tous ses aspects.
Je vais vous présenter le modèle Epicure, acronyme pour les sept types d'intervention que nous pouvons engager pour modifier tout comportement. D'une part, l'éducation. Nous pouvons essayer de mieux comprendre les nuisances du comportement et les bienfaits du changement de comportement. Dans les années 1970, cela a bien fonctionné en Grande-Bretagne avec le tabac. Le second niveau est la persuasion. Nous essayons de générer un désir de changement, à travers des images, des argumentaires, et d'autres moyens. Si cela ne fonctionne pas, il y a des systèmes de récompense pour modifier le comportement, ou bien encore de la coercition ; sachant que ces drogues sont souvent illicites et que les personnes peuvent être incarcérées ou obligées de payer une amende. Le prix peut aussi être un élément de coercition ou de répression.
Le troisième niveau concerne le « up skilling », c'est-à-dire leur donner des moyens pour leur permettre de mieux mettre en œuvre leur décision de changement. On peut réguler, réglementer leur environnement, modifier la manière dont l'industrie du tabac et de l'alcool font la promotion de ces produits. On peut faire en sorte que ces produits ne soient pas aussi disponibles. Enfin, il faut les responsabiliser. Les addictions ont des caractéristiques qui en font un problème médical et sociétal. Les modifications physiologiques qu'elles entraînent sont nombreuses. L'addiction entraîne un certain nombre de changements physiques.
Nous savons que la prise de drogue entraîne une stimulation du système nerveux central, en particulier par rapport aux effets de récompense ou de plaisir que procure la drogue. Il y a aussi le développement d'une impulsion acquise, une sorte de fin qui génère un besoin de consommer de la drogue. Il peut y avoir un ralentissement du fonctionnement du cortex préfrontal, partie importante du cerveau qui nous empêche de commettre des actions nuisibles.

Quand nous parlons de traitement pour gérer ces problèmes physiologiques et psychologiques, il s'agit d'interventions médicales destinées à inhiber certains comportements. Quand nous parlons de maladie, il s'agit de l'atteinte des fonctions physiologiques. Le traitement est une responsabilisation, il donne au patient le pouvoir de changer. Un certain nombre de méthodes facilitent le changement de comportement, en normalisant des fonctionnements physiologiques ou en créant des conditions de normalisation.

Quelques aperçus des messages clés que vous allez entendre durant ce colloque. La première session évoquera la neurobiologie de l'addiction. Selon un certain nombre d'indicateurs, l'accent est mis depuis quelques années sur le rôle de la dopamine et de la sérotonine, qui génère un besoin de consommer des drogues addictives pour soulager temporairement certains états psychologiques ou certaines humeurs.

Vous allez également entendre parler du fait qu'une plus grande activité des neurones mésencéphaliques dopaminergiques peuvent contribuer à entraîner des comportements addictifs chez certains individus à travers une réactivité au stress plus élevée ou une plus grande vulnérabilité. Puis nous aborderons les voies neurochimiques qui ont été identifiées qui accroissent le besoin très puissant de consommer des substances, en particulier en ce qui concerne l'alcool, et les nouveaux médicaments pouvant être utilisés pour combattre ce problème.

Nous aborderons ensuite la question de l'influence de la consommation répétée et à long terme de substances sur la diminution de la dopamine qui peut contribuer à accroître les impulsions addictives dans le cerveau. Lors de cette session seront évoquées les différences individuelles génétiques au niveau du cerveau en termes de récompense, de punition ou d'impulsions émotionnelles vis-à-vis de l'addiction.

La seconde session se focalisera sur la cocaïne et le crack. Nous parlerons également de vaccins destinés à éviter l'acheminement de la cocaïne dans le système nerveux central. Vous allez entendre parler de déxamphétamine et de zyban, drogue efficace contre le tabac qui peut être un traitement de substitution pour les consommateurs de cocaïne. D'autres médicaments seront évoqués, comme des antipsychotiques utilisés pour les troubles de l'humeur ou les schizophrénies. Ainsi que les thérapies comportementales qui ont été évaluées dans des études très rigoureuses dans le cadre de la consommation de cocaïne.

La troisième session nous donnera un aperçu des approches communautaires, et évoquera un modèle américain qui a été transposé en Europe.

La quatrième session évoquera le problème des traitements de substitution aux opiacés et des résultats obtenus. L'étude NTORS, que nous présentera Michael Gossop, a montré qu'il était possible de réduire, à un coût très raisonnable, la criminalité grâce à des produits de substitution. Nous évoquerons également une gamme de traitements permettant de réduire le risque d'overdose, et des avantages des traitements contre la dépendance aux opiacés chez les patients porteurs du VIH.

La cinquième session évoquera le problème des gros utilisateurs de cannabis à travers une thérapie familiale pluridimensionnelle, comparée à des soins classiques. La sixième session parlera des approches didactiques, et notamment des arrêts sans traitement, en faisant la différence entre ceux qui peuvent et ceux qui ne peuvent pas s'arrêter sans aide. Nous verrons que les personnes qui s'arrêtent seules sont souvent les moins dépendantes et celles qui avaient un élément de choix dans leur comportement. Enfin, la septième session fera l'objet d'une discussion générale sur une meilleure organisation de la recherche sur la prise en charge des addictions au niveau européen.

Cette journée va être particulièrement intéressante. Le traitement est destiné à aider les personnes d'arrêter leur comportement addictif. Nous devons aider la recherche à avancer et essayer de mieux comprendre comment les drogues provoquent l'addiction et pourquoi

certains individus sont davantage susceptibles d'addiction que d'autres. J'aimerais vous convaincre que le modèle Epicure, éducation, compétences, régulation etc., tous ces éléments qui mènent à la responsabilisation est un cadre simple mais qui permet de comprendre comment ces différentes parties s'imbriquent.

Dominique Vuillaume
Je vous remercie.

Session 1

Avancées de la recherche en neurobiologie des addictions : quelle pistes nouvelles pour la mise au point de traitements plus efficaces ?

Michel Hamon, Président de séance et modérateur, Université Pierre et Marie Curie, Paris - France
L'idée de cette première session est de tenter d'aborder les questions clés au plan neurobiologique, que sont la plasticité, ce qui se passe dans le cerveau lorsque l'on est exposé de façon chronique à des drogues, que l'on devient dépendant, que le processus d'addiction se met en place. Quels sont les mécanismes neurobiologiques sous-jacents ? Nous allons tenter d'apporter quelques explications sur les problèmes de vulnérabilité, de résistance. Pourquoi sommes-nous résistants ou, au contraire, vulnérables. Ceci modélisé, dans la mesure du possible, avec des situations expérimentales réalisées chez l'animal et nous allons voir que nous pouvons avancer dans ce domaine grâce aux modèles animaux.
Comme vous le savez, l'objectif des recherches biomédicales c'est le transactionnel, donc de passer du préclinique à la clinique. Je pense que cela va être réalisé avec ce symposium dans la mesure où les deux premières présentations seront essentiellement consacrées au modèle préclinique. Nous verrons ensuite ce que nous pouvons faire avec le développement spectaculaire des techniques de neuro-imagerie, de génétique. Nous aurons trois intervenants dans la deuxième partie de cette session qui nous diront où nous en sommes des investigations chez l'homme, ceci dans l'objectif de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques avec l'identification des cibles, basées sur l'exploration des modèles animaux, et ceci en concertation avec les investigations cliniques.
Je vais donner la parole à Jean-Pol Tassin qui va nous parler d'un modèle animal extrêmement pertinent, qui a apporté des données nouvelles sur les mécanismes neurobiologiques de l'addiction à plusieurs drogues addictogènes. Je rappelle que Jean-Pol Tassin est Directeur de recherche à l'Inserm, et dirige une équipe spécialisée dans l'addiction depuis de nombreuses années, et il est également le Président du Comité Scientifique de la MILDT.

Communications

• Proposition d'un nouveau modèle neurobiologique de la pharmaco-dépendance

Jean-Pol Tassin, Collège de France – UMR CNRS 7148, Paris - France

Merci Monsieur le Président. Il est difficile de démarrer une présentation sur la neurobiologie de l'addiction sans parler d'emblée de dopamine et de ces systèmes méso limbiques, de ce système qui va protéger dans des zones avancées du cortex cérébral, ou de zones sous-corticales dans le noyau achromase. Pourquoi la dopamine est-elle si importante ? En 1988, une équipe italienne a montré que toutes les drogues qui déclenchent de la dépendance, l'amphétamine, la cocaïne, la morphine, l'héroïne, l'alcool, ont la particularité de libérer de la dopamine dans un noyau sous-cortical qui est le noyau achromase. A partir de là le raisonnement est devenu assez clair. Si la dopamine est libérée, et effectivement elle l'est, il y a stimulation du circuit de la récompense, il y a plaisir, et s'il y a plaisir, il y a nécessairement dépendance. C'est là où le premier niveau de réflexion pèche. Les neurobiologistes ne sont pas les seuls à s'être trompés, car nous savons tous à présent qu'addiction vient du terme « payer ses dettes ». Payer ses dettes veut dire que l'on a eu du plaisir avec les drogues, et qu'à partir du moment où l'on a eu du plaisir avec les drogues, on va payer ses dettes, on va devenir pharmacodépendant. Mais on sait que l'on peut obtenir du plaisir sans nécessairement devenir dépendant.

L'autre élément extrêmement important pour tout ce qui est la connaissance et l'importance de la dopamine dans les processus de pharmacodépendance, c'est le travail de Wolfram Schulss qui a montré en enregistrant les neurones dopaminergiques d'un singe qu'à l'occasion de l'arrivée d'une goutte de jus de pomme dans la bouche, les neurones dopaminergiques sont activées. Si avant cette arrivée de jus de pomme il y a une lumière rouge qui s'allume, progressivement il y a un processus d'association qui se crée, et c'est la lumière rouge qui entraîne l'activation des neurones à dopamines, et au moment de l'arrivée de la goutte de jus de pomme, il n'y a pas d'activation. Dernière expérience, l'animal qui a été habitué à recevoir cette goutte de jus de pomme et à avoir la lumière rouge qui s'allume une seconde auparavant, cet animal a une activation au moment de la lumière rouge, mais si la goutte de jus de pomme n'arrive pas, il ne se passe rien au moment précis où la goutte aurait dû arriver, mais dans les 250 millisecondes qui suivent, il y a une dépression des neurones dopaminergiques indiquant la frustration. Ceci a permis de raisonner par rapport à cet état de frustration dans lequel se trouve éventuellement le toxicomane. En fait, le jus de pomme n'est pas toxicomanogène et le raisonnement est peut-être un peu difficile à suivre sur toute sa longueur.

Le premier problème qui est arrivé par rapport à cette dopamine, c'est à la cocaïne que nous le devons. La cocaïne dont le mécanisme est connu. Il consiste à bloquer la recapture de dopamine. La cocaïne va donc bloquer la recapture de dopamine, augmenter la quantité de dopamine dans la synapse, et par conséquent, stimuler le circuit de la récompense. On peut montrer cet effet chez l'animal à partir d'un système d'auto-administration. L'animal met son museau dans un trou actif, et reçoit une injection de cocaïne. S'il met son museau dans le trou inactif, il n'a pas de cocaïne.

En 1996, Bruno GIROS aux Etats-Unis, a réussi à fabriquer des animaux qui n'ont plus le système de recapture de la dopamine, c'est-à-dire qu'ils n'ont plus le site d'action théorique de la cocaïne. Et théoriquement, s'ils n'ont plus le site d'action de la cocaïne, ces animaux ne devraient plus être capables de s'auto-administrer de la cocaïne. Et pourtant, comme nous le voyons sur cette diapositive qui a été réalisée deux ans plus tard, vous voyez que les animaux sauvages s'auto-administrent de la cocaïne, et que les animaux qui n'ont plus le système de

recapture de la dopamine, continuent à s'auto-administrer de la cocaïne. Donc on peut s'auto-administrer de la cocaïne sans avoir le site logique d'action de la cocaïne.
Nous parlions de récupération, de compensation, et nous avons beaucoup pensé au système noradrénergique, et effectivement, en amont de ce système dopaminergique, il y a le système noradrénergique qui le contrôle. Nous avions montré que l'hyperactivité locomotrice qui est induite par les drogues, car l'amphétamine, la cocaïne, la morphine, tous ces produits induisent chez le rongeur une hyperactivité locomotrice qui est en fait probablement liée à la libération de dopamine dans le noyau achromase, cette hyperactivité locomotrice est bloquée si avant de donner la drogue on donne un bloqueur de la transmission noradrénergique, et en particulier si l'on bloque les récepteurs alpha 1 adrénergiques qui se trouvent dans le cortex préfrontal. Ce qui signifiait que vraisemblablement la noradrénaline avait elle aussi un rôle.
Pour bien montrer cette hypothèse, nous avons demandé à Suzanne Cotekia (??) de l'Université de Lausanne, de nous prêter des animaux qui n'avaient plus de récepteurs alpha 1B adrénergiques, un sous-type des récepteurs alpha 1 adrénergiques. Vous voyez en autoradiographie chez les animaux sauvages la localisation de ces récepteurs alpha 1B adrénergiques dans le cortex, ou bien dans le thalamus, et vous voyez que chez les animaux qui n'avaient plus le récepteurs alpha 1B adrénergiques, ces récepteurs ont disparu. Mais les animaux vont parfaitement bien, ils sont impossibles à différencier. Nous avons donné de la cocaïne, des amphétamines à ces animaux, et ces animaux sans récepteurs alpha 1B adrénergiques ne répondaient plus à la cocaïne, il n'y avait plus d'activité locomotrice, et ils ne répondaient plus non plus à l'amphétamine. Nous étions donc en face d'une situation intéressante et la question était de savoir si ces animaux étaient toujours sensibles à la récompense induite par la cocaïne. Ces animaux n'étaient plus sensibles à la récompense induite par la cocaïne. Une expérience montre ici ce que font les animaux contrôle et mutés en présence de deux bouteilles, une bouteille d'eau et une bouteille de cocaïne, vous voyez que les animaux contrôle préfèrent la bouteille de cocaïne, alors que les animaux qui n'ont plus le récepteur alpha 1B adrénergique vont préférer l'eau. Si on inverse les biberons, il va falloir quelques jours pour que les animaux contrôle choisissent et comprennent qu'on leur a inversé les biberons et retournent vers la cocaïne, alors que les animaux mutés préfèrent d'emblée l'eau parce que la cocaïne étant un peu amère, ils sont capables de faire la différence. Donc il y a un processus qui fait intervenir le système noradrénergique dans le contrôle au moins de la récompense, et peut-être même dans la pharmacodépendance.
Pour essayer de faire un lien avec la dopamine, nous nous sommes posé la question de savoir si effectivement la dopamine intervenait chez ces animaux alpha 1B adrénergique. Nous avions vérifié que ces animaux qui n'avaient plus de récepteurs alpha 1B adrénergique avaient une dopamine tout à fait normale, en ce qui concerne les récepteurs, les fibres, la distribution, tout est absolument normal. Sauf que lorsque l'on injecte à ces animaux de l'amphétamine dans les structures sous-corticales, il n'y a plus de libération de dopamine. Chez les animaux contrôle vous avez la libération de dopamine en fonction des doses, mais il n'y a plus de libération de dopamine chez les animaux qui n'ont plus le récepteur alpha 1B adrénergique dans les structures sous-corticales. Cela veut dire que pour qu'il puisse y avoir une libération sous-corticale et qu'il puisse y avoir récompense, il est nécessaire qu'il y ait une activation noradrénergique corticale, et que c'est cette activation noradrénergique corticale qui va permettre au système sous-cortical dopaminergique d'intervenir et qui va déclencher la récompense. S'il n'y a pas l'activation noradrénergique corticale, parce qu'il n'y a pas le récepteur alpha 1B adrénergique, il n'y aura pas de processus sous-cortical.
Pour aller un peu plus loin dans ce schéma nous avons utilisé un modèle très connu qui est la sensibilisation comportementale. C'est un événement tout à fait particulier qui fait que les animaux qui présentent une hyper activité locomotrice, augmentent leur réponse locomotrice au fur et à mesure de l'injection de mêmes doses. Vous voyez ici un effet avec

l’amphétamine, vous constatez qu’à la quatrième injection, cinquième injection, on passe de 400 à 1200, c'est-à-dire que la réponse est multipliée par 3, les animaux sont sensibilisés, il y a une sensibilisation comportementale. Ce phénomène existe avec la cocaïne, ce phénomène existe aussi avec la morphine. C’est particulièrement intéressant, mais ce qui est encore plus intéressant, c’est que si vous prenez les animaux qui ont reçu neuf injections d’amphétamine et que vous attendez un mois ou deux, voire trois mois, sans leur donner la moindre drogue, et que vous leur réadministré de l’amphétamine, ils se retrouvent non pas au niveau initial, mais ils restent pendant plusieurs mois au niveau qu’ils avaient atteint après les différentes injections, ils restent sensibilisés. Cela montre non pas que c’est le phénomène de l’addiction, mais cela montre qu’il y a une modification du système nerveux central, une sensibilisation du système nerveux central qui est pérenne, et qui correspond assez bien à ce que décrivent les toxicomanes par rapport à une situation où ils restent sensibles à la drogue même après une longue période de sevrage.
Nous avons cherché à savoir à quoi correspondait cette sensibilisation comportementale. Ce travail de sensibilisation a été réalisé par les Américains il y a une trentaine d’années, et l’hypothèse était que c’était une activation progressive du système dopaminergique méso-limbique, puisque c’était la dopamine qui était importante. Et pourtant dès 1992, Kuksinski et Ségal ont essayé de mesurer cette dopamine dans les structures sous-corticales et ils ont montré que chez les animaux qui avaient pris plusieurs injections d’amphétamine, qui étaient donc sensibilisés, non seulement la libération de dopamine n’est pas plus importante, comme on le pensait, mais elle est plutôt moins importante chez ces animaux, ce qui rendait l’hypothèse dopaminergique délicate. Néanmoins dans leurs conclusions Kuksinski et Ségal précisent qu’il y a quelque chose qu’ils n’ont pas compris. Mais le fait que la dopamine ne soit pas sensibilisée dans ces conditions, a été un peu mis de côté.
Compte tenu de ce que nous disions sur les systèmes noradrénergiques nous sommes allés voir dans le cortex, au lieu d’aller voir dans les noyaux sous-corticaux, et nous sommes allés voir la noradrénaline. Nous avons pu montrer les résultats où vous avez des animaux sensibilisés, où vous avez l’activité locomotrice des animaux qui ont pris quatre injections d’amphétamine, et qui après quatre jours sont sensibilisés. Quand on regarde la libération de la noradrénaline dans le cortex, à la première injection on est à ce niveau, et à la cinquième injection vous avez la sensibilisation, qui est non seulement comportementale, mais également neurochimique. Non seulement on a des amplitudes très similaires entre les deux types de sensibilisation, mais en plus au niveau du temps on est dans quelque chose d’extraordinairement bien corrélé puisque les animaux retrouvent leur calme au moment même où la noradrénaline revient à un niveau contrôle. Suite de l’expérience. Je vous ai dit tout à l’heure que c’est un phénomène pérenne, qui va durer plusieurs semaines, voire plusieurs mois. Donc que se passe-t-il si l’on fait cette même expérience un mois plus tard. Un mois plus tard on obtient exactement le même résultat avec la même sensibilisation, et la même sensibilisation comportementale, avec l’activité locomotrice, et la même sensibilisation neurochimique avec la noradrénaline.
La question est de savoir ce qui est arrivé à cette noradrénaline qui passe de cet état de 500 à cet état de 1500 à 2000. Quel est le processus qui s’est mis en place ? A la suite d’un certain nombre d’expériences nous avons pu montrer que ce processus était lié à une désinhibition, à une disparition d’un contrôle sérotoninergique. Et que réciproquement, la noradrénaline contrôlait le système sérotoninergique et que la sérotonine contrôlait le système noradrénergique. Chez des animaux à qui l’on a donné un produit qui libère la sérotonine, à la première injection vous avez cette libération de sérotonine, et si vous répétez des injections d’amphétamine, après quatre injections vous avez une hyper libération de sérotonine. Les animaux sont dérégulés en sérotonine, comme ils l’étaient en noradrénaline. L’amphétamine a dérégulé les deux systèmes.

Nous avons cherché à comprendre comment les deux systèmes étaient en lien. Et pour comprendre comment les deux systèmes étaient en lien nous avons utilisé un certain nombre de produits pharmacologiques, des antagonistes, et nous avons utilisé des animaux qui n'avaient plus un certain nombre de récepteurs, des animaux qui n'ont plus de récepteurs alpha 1B adrénergiques, et qui logiquement ont une sérotonine qui va être dérégulée, et nous avons utilisé des animaux qui n'avaient plus de récepteurs 5HT2A sérotoninergiques, et qui logiquement allaient avoir une noradrénaline dérégulée. Parce que, effectivement, nous avions montré que c'était le récepteur 5HT2A qui était responsable de la régulation noradrénergique.
Vous avez ici des animaux qui n'ont plus de récepteurs sérotoninergiques, et qui à la première injection d'amphétamine ont une noradrénaline qui est dérégulée, et des animaux qui n'ont plus de récepteurs alpha 1B adrénergique, et à la première injection, la sérotonine est hyper active.
Nous avons bien cette idée de deux systèmes qui sont inter-régulés, une noradrénaline qui est contrôlée par la sérotonine, et une sérotonine qui est contrôlée par la noradrénaline. Ce couplage est extrêmement important, parce que la noradrénaline a comme fonction d'intervenir sur la vigilance, sur la poussée vers l'extérieur, sur le désir, et qu'au contraire, la sérotonine a tendance à protéger le système nerveux central de ce qui se passe à l'extérieur. Nous avons deux systèmes qui sont couplés, l'un qui pousse vers l'extérieur et l'autre qui protège vers l'extérieur. Si le découplage a lieur nous sommes dans une situation qui risque d'être assez pénible pour celui à qui cela arrive. Or, il se trouve que l'amphétamine crée ce découplage.
Nous nous sommes posé la question de savoir si les autres produits produisaient aussi ce découplage entre les systèmes noradrénergiques et sérotoninergiques. Nous nous sommes aperçus qu'après quatre injections de cocaïne le système noradrénergique est désinhibé, donc découplé de son contrôle sérotoninergique, et que de la même façon le système sérotoninergique est lui sensibilisé, donc découplé de son contrôle noradrénergique. Avec la morphine nous avons obtenu exactement le même type de résultat, quatre injections de morphine suffisent à déréguler le système noradrénergique, et à déréguler aussi le système sérotoninergique. Nous avons eu la surprise de constater que l'alcool donnait non seulement un découplage important, mais un découplage vraisemblablement encore plus important. Nous avons constaté que nous pouvions bloquer l'effet de l'alcool simplement en intervenant sur les deux récepteurs, le récepteur sérotoninergique 5HT2A et e réception noradrénergique alpha 1B adrénergique. Si on bloque les deux récepteurs avant de donner l'alcool, on peut répéter les doses d'alcool aussi souvent que l'on veut, on obtiendra jamais le découplage. Cela signifie que la stimulation intense du récepteur 5HT2A et alpha 1B adrénergique entraîne un découplage qui pourrait être en lien avec des processus de pharmacodépendances puisque ce sont les drogues qui arrivent à faire cela. Il y a d'autres produits que les drogues, en particulier les antidépresseurs, qui sont des produits qui libèrent aussi, qui entraînent des augmentations de libération de noradrénaline et de sérotonine, en particulier la valavacsine, Effexor, ou la chlorimipramine. Que va-t-il se passer avec ces produits ? Ce que l'on constate c'est que ces deux produits, que ce soit la valavacsine ou la chlorimipramine, donnés à plusieurs reprises, qui augmentent pourtant les taux de noradrénaline et de sérotonine, n'entraînent pas ce découplage. La réponse, nous l'avons compris au bout d'un certain temps, c'est que la libération qu'entraînent des deux produits, aussi bien en noradrénaline, qu'en sérotonine, sont des libérations sous forme de tâches d'huile, c'est-à-dire que ce sont des libérations extrêmement lentes, extrêmement progressives qui arrivent à des niveaux non négligeables, mais très lent. Et cette lenteur fait que le système ne se découple pas, le couplage se maintient.
Le dernier point concerne le problème de la nicotine. La nicotine est considérée comme le produit addictif du tabac, et pourtant les neurobiologistes ont du mal à faire réagir les animaux à la nicotine. Ils y arrivent, mais c'est très difficile. Un certain nombre d'éléments, les patchs,

les chewing-gums, montrent que les rechutes sont suffisamment importantes pour penser que la nicotine n'est pas aussi addictive que nous le pensons. Nous avons injecté aux animaux de la nicotine à plusieurs reprises, et nous avons constaté que la nicotine ne découple pas le système, la noradrénaline et la sérotonine restent à des niveaux tout à fait normaux, et pourtant le tabac est extrêmement addictif. Un résultat était connu, c'est qu'il existe des inhibiteurs de mono-amonoxitase dans le tabac et que vraisemblablement ces inhibiteurs pouvaient avoir un rôle. Quand on injecte des inhibiteurs de mono-amonoxitase, ici c'est la tranilsipromine, plusieurs fois, on obtient non plus de découplage. La question était de savoir si en injectant les deux en même temps il y avait un phénomène de synergie. Effectivement, on a pu montrer que si on injecte de façon répétée de la tranilsipromine, c'est-à-dire un inhibiteur de mono-amonoxitase avec de la nicotine, on a le phénomène de découplage, et là on pense qu'on est peut-être sur un processus qui est vraiment en lien avec l'addiction, en particulier en ce qui concerne le tabac. D'autres travaux plus récents ont montré ce que font les inhibiteurs de mono-amonoxitase, ils interviennent sur la sérotonine, et non pas sur la noradrélanine ou la dopamine, et en intervenant sur cette sérotonine ils désensibilisent un groupe de récepteurs que l'on appelle 5HTA, et on peut obtenir en bloquant les récepteurs 5HTA et la nicotine, ce découplage.
La dopamine est au centre, c'est elle qui contrôle la récompense, c'est elle qui donne le plaisir, c'est elle qui donne la satisfaction, mais en amont de cette dopamine, avant d'arriver à la dopamine, il faut de la sérotonine et de la noradrénaline, et c'est deux systèmes sont en lien. La noradrénaline va contrôler la sérotonine par les récepteurs alpha 1B adrénergiques, et la sérotonine va contrôler les systèmes noradrénergiques par l'intermédiaire des récepteurs 5HT2A. Et si l'on prend de la cocaïne de façon répétée, de la morphine, de l'héroïne, de l'alcool, du tabac, de l'amphétamine, ce lien entre les systèmes sérotoninergiques et noradrénergiques, se délie, et l'on obtient donc deux systèmes qui deviennent autonomes, ils ne sont plus liens l'un à l'autre, chacun fait ce qu'il veut, quand il veut. Le résultat c'est une hyperactivité à la fois des systèmes noradrénergiques à certains moments, ou des systèmes serotoninergiques à d'autres moments. Le lien n'existant plus, cela devient n'importe quoi, et cela est difficile à supporter. Nous proposons au toxicomane dans cette situation, de reprendre du produit pour remettre les systèmes dans l'état qui a créé le découplage, c'est-à-dire une activation simultanée des deux systèmes, une synchronisation des deux systèmes qui entraîne le découplage. Si l'on prend du produit, temporairement les deux systèmes se recoupent artificiellement et il y a soulagement, ce qui nous fait penser que ces deux systèmes interviennent de façon très nette dans l'addiction et que c'est leur lien noradrénergique alpha 1 et HT2A sérotoninergique qui en fait contrôle la dopamine qui se trouve d'une certaine façon en aval de ces deux systèmes, qui n'est donc que l'esclave de l'ensemble et qui va permettre de modifier éventuellement l'activité des structures cérébrales et de créer des modifications.
Je termine en précisant que nous pensons que l'addiction résulte d'un découplage des neurones sérotoninergiques et noradrénergiques, ce découplage qui est obtenu avec l'amphétamine, la cocaïne, la morphine, et l'alcool, est du à la stimulation intense de ces deux récepteurs, et que le découplage n'est pas obtenu avec la nicotine, il est obtenu en présence de nicotine + DMAO ou bien de blocage du récepteur 5HT1A. Je remercie toutes les personnes qui ont participé à ce travail.

Michel Hamon
Merci pour cet exposé. Le deuxième intervenant est Pier Vicenzo Piazza qui est Directeur d'un centre de recherche à Bordeaux, hautement spécialisé dans le domaine des addictions, et son groupe a fait des contributions majeures en ce qui concerne l'identification des facteurs de vulnérabilité individuelle aux drogues, avec des ouvertures tout à fait originales par rapport au

rôle du stress. Pier Vicenzo Piazza va nous illustrer de façon tout à fait remarquable qui rend compte de la vulnérabilité individuelle aux drogues.

• Le rôle de l'exposition aux drogues et de la vulnérabilité individuelle dans le développement de l'addiction

Pier Vicenzo Piazza, INSERM U 588, Bordeaux - France

Bonjour, je suis très heureux d'être ici. Je ne vais pas faire un exposé de neurobiologiste, mais je vais essayer d'apporter l'éclairage d'un neurobiologique sur l'une des questions qui est soulevées aujourd'hui. Le ministre de la Santé, Monsieur West, le Directeur de la MILDT ont dit que l'addiction est un problème qui concerne à la fois un produit et des individus vulnérables. Comprendre le rôle de l'individu ou de la drogue dans le développement de la toxicomanie, est l'une des questions centrales à laquelle nous devons répondre pour comprendre ce phénomène.

La recherche essaie de comprendre pourquoi un comportement suite à la prise d'une substance pharmacologique, à un moment donné devient un comportement pathologique, et que nous nous retrouvons dans un état de toxicomanie où la prise de drogue, d'une activité récréative, devient une activité qui va mettre l'individu en esclavage, et qui va guider tout son comportement. En neurobiologie, mais aussi en psychologie ou en psychiatrie, pour comprendre les causes de cette modification, deux théories fondamentales ont été développées, ou deux classes de théories. Les théories centrées sur la drogue, et les théories centrées sur l'individu. Les théories centrées sur la drogue, sont la famille des théories dominantes dans le domaine de la toxicomanie, et 90 % des recherches dans ce domaine sont faites en suite ce type de théories. Le passage du comportement normal au comportement pathologique, c'est la différence qu'il y a entre peu d'expérience avec la drogue, et une prise chronique prolongée.

Dans cette famille quels sont les effets biologiques de la prise chronique qui sont à l'origine du passage à la toxicomanie ? Nous avons eu des théories qui disaient que c'était la tolérance aux effets de la drogue qui faisait prendre de plus en plus de drogue. Maintenant c'est la sensibilisation. Il y a eu les théories basées sur le sevrage, mais qui sont passées de mode. Aujourd'hui, la grande mode, ce sont les théories basées sur le conditionnement. Ce ne sont pas effets primaires de la drogue, mais sa capacité de conditionner les stimuli de l'environnement qui rendent très difficile d'arrêter le comportement.

Une deuxième famille de théories mais l'accent sur l'individu. Un nombre très limité de sujets qui est assez constant, entre 9 et 19 %, selon les drogues, passent d'un usage récréatif à la prise de drogue. Cette vision nous montre que la différence entre une prise normale, et une prise pathologique, c'est la différence qu'il y a entre un sujet résistant à la drogue et un sujet vulnérable. Dans ces cas-là, ce n'est pas la prise chronique, mais le phénotype du sujet qui est fondamental à la toxicomanie. Nous pourrions imaginer que chez certains individus il y a une réponse pathologique à la drogue qui les amène à développer un comportement compulsif. C'est pourquoi il est crucial d'évaluer le poids de l'un ou de l'autre facteur. Pas uniquement parce que les scientifiques ont besoin d'avoir des théories qui s'opposent, mais pour que le rôle de la drogue ou de l'individu nous amène un éclairage de politique publique fondamental. En fait si la drogue est le principal déterminant de la toxicomanie, au niveau de la classification, la toxicomanie est une maladie iatrogène. C'est-à-dire que c'est une maladie qui est provoquée par l'effet indésirable d'un médicament. Vous prenez une substance qui a pour effet iatrogène d'induire une toxicomanie. Si cela est vrai, la recherche et la thérapie que nous devons faire, doivent être dirigées à découvrir les conséquences de la prise chronique de drogue. Pour soigner la toxicomanie il faut exposer, si l'on fait de l'expérimentation animale,

des animaux de façon chronique à la drogue pour voir ce qui se passe dans le cerveau et essayer d'inverser cette modification. Et au niveau politique, une politique de répression est peut-être la mesure principale. Si un médicament a des effets iatrogènes, indésirables graves, il faut le retirer du marché. Cela justifie que la plus grande partie de l'argent que notre société place dans la lutte contre la toxicomanie, soit dirigé vers des mesures répressives.
Si, en revanche, la théorie centrée sur l'individu est vraie, tout change, parce qu'au niveau de la classification nous passons dans une véritable pathologie du comportement. Prenons la dépression, tout le monde est d'accord pour dire que la dépression est une pathologie psychiatrique classique. Les deux causes de dépression réactives principales en France, sont les divorces et les déménagements. Toutes les maladies psychiatriques sont en interaction entre un phénotype vulnérable et un stimuli qui n'est pas pathogène pour tout le monde. Dans ce cas, au niveau de la recherche et de la thérapie il faut essayer de découvrir et de corriger le phénotype vulnérable. Ce ne sont pas les effets chroniques de la drogue qui sont importants, mais le fait de savoir pourquoi certains individus en réponse à la drogue, développent une réponse pathologique, et au niveau politique il faudrait mettre l'accent sur les mesures de prise en charge médicale, plutôt que sur les mesures répressives. Mon rôle est d'essayer de répondre de façon scientifique à cette question. Comment y répondre ?
Il suffirait d'exposer une population équilibrée, de façon homogène, à la drogue, et voir si tout le monde devient toxicomane ou pas. Chez l'homme c'est extrêmement compliqué à réaliser, mais on peut essayer de le faire chez l'animal. Dans le domaine de la toxicomanie nous avons une chance par rapport à d'autres domaines de la recherche en psychiatrie, c'est celui d'avoir un bon modèle animal. La prise de drogue, ou de substances qui donnent de la toxicomanie chez l'homme, c'est un comportement très préservé tout le long de la phylogénèse, nous pouvons le retrouver chez la mouche, le singe. La façon de prendre la drogue entre l'animal et l'homme, est similaire, et l'animal et l'homme, sauf pour les substances hallucinogènes, s'administrent à peu près les mêmes substances.
Existe-t-il des différences individuelles ? Non seulement elles existent, mais que nous pouvons les prédire chez l'animal sous la base de la réponse au stress. Si nous classons les animaux qui ont une très forte réponse comportementale au stress et les animaux qui ont une faible réponse comportementale au stress, et si nous les testons dans les comportements de prise de drogues, nous nous rendons compte que les animaux avec une forte réponse comportementale au stress, acquièrent ces comportements, quand nous utilisions de faibles doses, et que les animaux avec une faible réponse comportementale au stress, ne l'acquièrent pas. Donc dans des conditions contrôlées de laboratoire, les différences individuelles existent, et peuvent être prédites sur la base de la réactivité d'un sujet au stress.
Nous nous devons de répondre cependant à une question, car beaucoup d'expériences faites sur l'animal, sont faites avec des doses très faibles. La question est donc de savoir si dans des conditions comme celles du monde réel, auxquelles sont soumis les êtres humains, les différences individuelles sont importantes. En fait, quand nous prenons l'éventail complet des doses, quand nous faisons ce que nous appelons en pharmacologie une coupe/dose/réponse, nous nous rendons compte que deux possibilités peuvent expliquer les différences individuelles. Tout d'abord, ce que nous appelons un chiffre horizontal, à savoir que certains sujets vulnérables vont répondre à des doses faibles, que les sujets résistants ont besoin de doses beaucoup plus importantes, mais l'intensité des réponses est la même chez tous les individus, sauf pour la dose à laquelle vous l'obtenez. Donc dans des situations comme celles du monde réel, où l'on ne va pas imposer une quantité de drogue spécifique à un individu, les différentes individuelles ne sont peut-être pas très importantes, parce que certains sujet vont prendre moins de drogue pour avoir le même effet, et d'autres vont en prendre plus, mais à la fin tous les individus, s'ils peuvent ajuster leur dose, sont sensibles de la même façon à la toxicomanie.

La deuxième possibilité, que nous appelons en pharmacologie un chiffre vertical, donc une différence dans l'efficacité de la drogue. Dans ce cas, les sujets vulnérables, peu importe la dose, ont une prise plus importante que les sujets résistants. Et si cela est la réalité des différences individuelles, même dans des conditions comme celles de la vie réelle, certains sujets vont prendre des quantités beaucoup plus importantes de drogue que d'autres, et de façon indépendante de la dose. En ce qui concerne les animaux avec une forte réponse au stress, ou faible réponse au stress, quand nous faisons une coupe/dose/réponse avec des doses très fortes, nous nous rendons compte que ces différences sont dues à un chiffre vertical. Donc dans cette situation, nous pouvons dire que les différences individuelles existent, mais étant donné qu'elles sont expliquées par un chiffre vertical, elles peuvent être importantes même dans des conditions comme celles de la vie réelle.
Le troisième point qu'il nous faut tester, et c'est plus compliqué, c'est de savoir si l'animal nous sommes en train d'étudier la toxicomanie. Je vous ai dit que nous devons faire une différence entre la prise récréative de drogue, et un comportement pathologique où l'on perd le contrôle sous l'effet de la consommation. Je ne sais pas ce qu'est la toxicomanie, et je ne m'aventurerai pas à en donner une définition. La seule chose que je sais, c'est ce que notre société considère comme toxicomanes, certains individus. Nous considérons comme toxicomanes les sujets qui sont positifs à un diagnostic appelé le DCM4, c'est le diagnostic utilisé par les cliniciens. Nous avons fondamentalement besoin de trois critères positifs sur sept, la tolérance, le sevrage, et cinq critères de perte de contrôle. Nous sommes passés d'une conception avec le DCM3, il y a une dizaine d'années, où les effets induits par la drogue nous permettaient de faire un diagnostic, à quelque chose qui est beaucoup plus centré sur la modalité des prises de drogue, et sur la perte de contrôle. Il y a cinq critères de perte de contrôle, mais nous pouvons les résumer en trois. C'est la difficulté de prendre de la drogue et limiter la quantité prise. C'est la motivation extrêmement importante à la prise de drogue qui va réorienter les efforts du sujet, nous allons avoir un parallèle ou une diminution des activités non focalisées sur la prise de drogue. Et le dernier item, c'est le fait de continuer à prendre de la drogue malgré la conscience des conséquences néfastes.
Peut-on étudier la toxicomanie chez les rats ? Peut-on faire un DCM4 sur les rongeurs ? Pour de faire, nous avons opérationnalisé les critères de perte de contrôle chez l'homme. La première difficulté est de limiter la prise de drogue. Nous avons donc appris aux animaux qu'il y avait des périodes pendant l'obsession où la cocaïne était disponible, et des périodes où elle ne l'était pas. Les rats n'étant pas idiots, pendant la période où la cocaïne n'est pas disponible ils arrêtent de prendre de la drogue. En ce qui concerne la motivation pour la prise de drogue, nous avons fait ce que nous appelons un progressif ratio, c'est-à-dire que nous demandons à l'animal de travailler de plus en plus pour avoir une injection, et les rats peuvent faire deux mille à quatre mille appuis sur un levier pour avoir une injection de cocaïne. Il est possible d'apprendre à l'animal que quand il appuie sur un levier, si une lumière bleue s'allume, il va se prendre une décharge électrique. Je peux vous garantir que tout le monde arrête de prendre de la cocaïne. Donc les animaux n'appuient pas sur le levier pour avoir de la drogue quand il n'y en a pas, ou ils vont appuyer pour avoir de la drogue, mais ils ne vont pas faire quatre mille demandes, mais cent cinquante, et s'il y a un choc électrique qui est signalé, ils arrêtent. Cela c'est ce qui se passe pendant les deux ou trois premières semaines de prise de drogue. Un autre point important, pour valider ces facteurs, nous avons considéré que la conséquence du premier diagnostic de toxicomanie, c'est celle d'avoir 95 % de chance de rechuter dans les comportements, même après une période prolongée de sevrage. Donc ces critères doivent aussi prédire dans un modèle de prise de drogue, la rechute après un sevrage.
Si nous prenons ces trois comportements, nous nous rendons compte qu'il y a des différences individuelles énormes. Vous avez des sujets, que nous appelons « zéro critère », qui ne présentent pratiquement pas du tout ces comportements, et des sujets, que nous appelons

« trois critères », qui présentent les trois comportements ensemble et l'intensité de ces comportements est en facteur 10. Un facteur 10 en comportement, c'est énorme, normalement nous sommes en facteur 2. Et ces comportements de type toxicomane existent également chez les rats, mais la question est de savoir chez combien de sujets. Si nous prenons les animaux « zéro critère » ou « trois critères », nous nous rendons compte que la plupart des sujets ne développent pas un comportement qui ressemble à celui d'un toxicomane. Donc la plus grande majorité des sujets contrôle la prise de drogue sans problème. En revanche, un nombre réduit de 17 %, et ce pourcentage ressemble énormément au pourcentage de 16 % que nous retrouvons chez l'homme, concerne le passage d'un usage créatif à une toxicomanie à la cocaïne. Donc peu d'animaux développent ce comportement, et il y a une très forte corrélation avec la rechute, comme chez l'homme. Mais la prise de drogue entre les deux groupes, est exactement la même. Les animaux qui ne développent pas un comportement qui ressemble à celui d'un toxicomane, et ceux qui le développent, ont pris pendant à peu près trois mois, de façon identique, des quantités absolument considérables de cocaïne. Donc quand j'entends dire que certains individus peuvent arrêter ce qui paraît être une toxicomanie de façon spontanée, c'est que, peut-être, ils ne sont pas toxicomanes. Il n'est pas suffisant de prendre de la drogue de façon chronique pendant une période prolongée pour devenir toxicomane. Nous pouvons donc avoir un modèle de toxicomanie chez l'animal très similaire à celui de l'homme. La seule chose supplémentaire que nous avons pu montrer, c'est qu'il n'y a pas de différence dans la quantité de drogue absorbée.

Je vous ai montré que je pouvais prédire la sensibilité du sujet aux effets appétitifs de la cocaïne, et sa capacité de démarrer le comportement, de l'acquérir. La question est de savoir si c'est en continuum, et si c'est le même système neurobiologique ou pas. Est-ce que l'effet d'acquérir plus facilement va forcément amener l'individu à être plus facilement toxicomane ? Nous ne connaissons pas la réponse. Si vous prenez les paramètres qui prédisent la capacité d'acquérir, vous constaterez que chez les sujets qui développent ou pas ces comportements qui ressemblent à ceux d'un toxicomane, il n'y a aucune corrélation. La réponse au stress ne prédit par le comportement de type toxicomane, l'anxiété ne le prédit pas, l'impulsivité ou la déshinibition comportementale ne le prédit pas non plus.

C'est pour cela que nous avons développé une théorie qui unifie les différentes visions de la toxicomanie. La toxicomanie est un processus à deux étapes, et où notre capacité d'intervenir va être totalement différente. La première, c'est toute une série de paramètres biologiques qui vont rendre un sujet très sensible aux effets appétitifs de la drogue. Ces phénotypes biologiques vont faire en sorte de mettre en place les conditions pour que la toxicomanie se développe. Si vous n'aimez pas la drogue, vous n'allez pas la prendre de façon chronique, vous avez besoin d'un premier phénotype qui va faciliter la prise de drogue en des quantités élevées. Nous avons étudié cela pendant très longtemps, et nous en connaissons les bases biologiques, la dopamine, la noradrénaline, la sérotonine, les hormones du stress, et je pourrais vous en citer davantage. Mais à ce stade vous n'êtes pas toxicomane, vous prenez la drogue de façon importante, mais vous n'avez pas perdu le contrôle. Pour devenir toxicomane vous avez besoin d'un deuxième phénotype, que j'appellerai « phénotype susceptible à la toxicomanie », et c'est seulement si vous avez ce deuxième phénotype en plus du premier, que vous développerez une véritable toxicomanie. La question fondamentale est donc de savoir quelles sont les bases de ces phénotypes. C'est important pour le dépistage, la prise en charge, la prévention. Nous pouvons encore intervenir, et si nous intervenons assez en amont, cela peut avoir un effet important. Mais une fois que la vraie toxicomanie est installée, seuls les outils pharmaceutiques peuvent aider, mais sur ce phénotype nous ne connaissons pratiquement rien, et j'espère pouvoir vous en dire plus à la prochaine conférence. Je vous remercie.

Michel Hamon
L'ouverture ce sont les traitements, l'application, et le transactionnel. J'appelle maintenant Rainer Spanagel qui va nous parler spécifiquement des problèmes d'alcool, avec à la fois des aspects précliniques et cliniques, pour nous montrer l'évolution qui est intervenue au cours des dix dernières années en matière d'amélioration de prise en charge du patient dépendant à l'alcool. Le Professeur Rainer Spanagel est Directeur en psychopharmacologie à l'Université d'Aldeberg, et il est éditeur en chef du journal « Addiction biology ».

• Traitements médicamenteux de prévention des rechutes chez le sujet alcoolique ; les progrès depuis 10 ans

Rainer Spanagel, Institut de santé mentale, Université d'Heidelberg, Mannheim - Allemagne
Je travaille à l'Institut central de la Santé mentale d'Aldeberg à Mannheim. Nous sommes un centre clinique en psychobiologie. Nous nous concentrons sur la recherche ayant trait à la dépendance. Nous réalisons des études aussi bien épidémiologiques que comportementales. Nous travaillons sur la biologie moléculaire, les animaux, et la recherche génétique. Je vais principalement vous parler aujourd'hui du modèle animal.
Pour mettre en place de nouveaux traitements pharmacologiques et comportementaux, il est nécessaire d'utiliser le modèle animal. Les nouveaux axes développés à Bruxelles constituent une menace car de nombreux représentants parlementaires des différents pays partent du principe qu'il ne faut plus faire d'expérience sur les animaux au sein des frontières européennes. Ce qui voudrait dire qu'il n'y aurait plus de recherche biomédicale et plus de recherche sur la toxicomanie ou la dépendance.
Pourquoi les modèles animaux sont-ils tellement importants, surtout dans le domaine qui nous intéresse ? La validité de la prédiction est tout à fait importante. De par l'auto-administration, la prise de morphine ou d'alcool, les animaux ressemblent à l'être humain. Le cerveau de l'animal est beaucoup plus petit que celui de l'homme, mais les mécanismes neurobiologiques sous-jacents au renforcement de la drogue sont les mêmes. Le système mésolimbique est essentiel dans le processus de médiation des drogues qui induisent la toxicomanie. Nous avons vu que la cocaïne induit la libération de la dopamine. Nous avons réalisé une méta analyse, à travers 116 études publiées, regroupant 833 animaux. Celles-ci ont montré la libération de la dopamine dans le système de récompense, suite à l'administration de cocaïne.
En termes de validité prédictive de l'alcoolisme, deux traitements à l'Acomprosate ont abouti à des signaux positifs chez le modèle animal. Grâce à ces résultats, nous avons pu développer et commercialiser ces traitements. De nouveaux composés en sont au stade de l'essai de phase 2, des antagonistes des récepteurs dopamine B3. Ces essais très prometteurs peuvent nous faire espérer des traitements plus efficaces pour traiter les personnes dépendantes à l'alcool.
Comment travailler sur la rechute de l'addiction à l'alcool dans le modèle animal ? Etudier le processus de rechute chez l'animal permettra de développer des traitements pharmacologiques plus efficaces. Depuis plus de quinze ans, nous étudions les effets de privation d'alcool. Nous offrons à l'animal de l'alcool et de l'eau et nous retirons l'alcool de temps à autre. Ces périodes d'abstinence vont déclencher des comportements addictifs. Si nous réintroduisons l'alcool, les animaux vont développer un comportement ressemblant à la rechute. Si nous comparons cette consommation à une prise d'alcool chez l'homme, cela représenterait l'équivalent de deux bouteilles de vodka chez l'homme. Ces animaux développent en quelque sorte une mémoire de l'alcool. En cas d'abstinence forcée sur une période de vingt semaines chez le rat, nous constatons que les animaux ont toujours cet effet d'abstinence. Cette mémoire persiste.

Nous mesurons la compulsion chez les animaux par le biais d'un test à base de quinine, au goût très amer, ce qui incite les rats à éviter d'en consommer. Même chose chez l'homme qui n'est pas habitué à ce goût amer de la quinine. Nous avons comparé l'alcool et l'eau, l'alcool plus la quinine. La quinine entraîne une modification du goût, mais en dépit de cette modification du goût, les animaux continuent à ingérer de grandes quantités d'alcool, ayant donc développé un comportement compulsif.
Pour résumer, nous avons dans le modèle d'abstinence forcée un comportement de rechute et une mémoire d'alcool persistante, qui révèlent un comportement compulsif en termes de consommation. Nous pouvons démontrer la tolérance, différents signes de sevrage, des signes physiques, de l'anxiété chez le phénotype dépendant. Ces éléments se retrouvent dans le DSM4 évoqué précédemment.
Dans ce modèle animal, l'effet d'abstinence forcée a-t-il une valeur prédictive ? Oui, car l'Acomprosate que nous utilisons couramment a un effet évident. L'administration d'Acomprosate montre que l'effet d'abstinence disparaît complètement. Il en va de même pour le naltrexone, composé anti-rechute qui permet de réduire ou d'éliminer les effets de l'abstinence forcée. Dans le modèle animal, le comportement compulsif est réduit par la prise de naltrexone, antagoniste des récepteurs des opiacés.
Quel effet a-t-il sur le cerveau de l'homme ? Des études ont permis de mesurer les récepteurs d'opiacés dans le cerveau de l'homme dépendant de l'alcool. Les alcooliques qui ont une envie irrépressible de reprendre de l'alcool ont une haute disponibilité des récepteurs des opiacés alors que ceux qui n'ont pas cette envie ont une moindre activité des récepteurs. Nous le mesurons au niveau du nucleus accumbens. Naltrexone donne de meilleurs résultats chez les individus qui ont des envies irrépressibles du fait d'une plus grande disponibilité de ces récepteurs aux opiacés.
Quinze études ont été réalisées sur des patients abstinents ayant été traités à l'Acomprosate. La plupart de ces études démontrent que l'Acomprosate donne un bien meilleur résultat que le placebo en termes de prévention des rechutes. Même chose pour le naltrexone. Ces deux médicaments donnent de bons résultats chez le modèle animal, mais également chez les patients souffrant d'addiction à l'alcool. Toutefois, les effets secondaires sont identiques à ceux des antidépresseurs.
J'ai co-rédigé un ouvrage avec le clinicien Karl Mann sur les médicaments pour la prévention de rechute de l'alcoolisme, et un article a été publié récemment sur le système du glutamate, qui est au cœur de nos activités pour l'instant. Il y a les récepteurs ionotropes et metabotropes de glutamate. Le composé de Neramexane est un récepteur NMDA. Appliqué au modèle d'abstinence, ce composé a un effet dose. La Neramexane est un médicament de substitution pour les patients souffrant d'addiction à l'alcool. Les animaux ont appris à faire la distinction entre une solution physiologique non stimulante et l'éthanol. Il est ensuite possible de substituer l'éthanol à la Neramexane, la Mementine ou la Kétamine. Tous ces médicaments ont un effet très semblable à l'alcool. C'est la raison pour laquelle on introduit une thérapie de substitution. C'est une approche très intéressante et très prometteuse.
Le récepteur AMPA est également important. Nous avons utilisé un composé qui a un effet antagoniste sur l'activité du récepteur AMPA, le GYKI qui entraîne une totale élimination de la dépendance à l'alcool. Ce récepteur a une structure très complexe avec des sous unités, et nous cherchons à mieux comprendre quelles sont les sous unités des récepteurs AMPA impliquées dans l'effet d'abstinence de l'alcool. Nous avons dû faire appel à des outils génétiques car nous n'avons pas d'outil pharmacologique disponible. Nous avons utilisé des modèles de souris knock-out. Les sous unités s'appellent GLuR-A, B et C. Il est surprenant de constater que les GLuR-A n'ont pas eu d'effet, et les souris knock-out ont eu la même réponse que le type sauvage. Avec le GLuR-B, nous avons dû créer un nouveau modèle. Nous avons

étudié quelles étaient les sous unités jouant un rôle de médiation au niveau des antagonistes. Cette information essentielle permet de trouver les meilleures molécules.
Les récepteurs NGLU5 sont très importants, et des sociétés pharmaceutiques travaillent actuellement sur ce concept d'interférence avec les différents récepteurs de glutamate pour traiter non seulement la dépendance à l'alcool, mais à d'autres substances. En résumé, nous obtenons des effets positifs avec la Neramexane, avec l'antagoniste AMPA, et les antagonistes NGLU5. Ces composés seront testés très prochainement en essai clinique. Nous avons fait des analyses de ces composants glutamate, y compris le NGLU5 et les différentes sous unités des récepteurs NMDA, qui sont une bonne cible.
L'approche pour traduire ces résultats pré-cliniques et les appliquer à l'homme nécessite une interface, et les travaux génétiques sont essentiels pour aider les compagnies pharmaceutiques. Qu'en est-il de l'avenir des traitements pharmacologiques des comportements addictifs ? S'agissant de l'alcoolisme, nous avons deux composés efficaces sur le marché, l'Acomprosate et le Naltrexone. Nous devons introduire le concept de médecine individualisée. Les développements dans le domaine de l'addiction sont très prometteurs, et il a été démontré que des variantes génétiques des récepteurs prédisent la réponse à la Naltrexone.
Nous devons faire le typage de nos patients, et dès qu'une variante des nouveaux récepteurs opiacés est trouvée, nous pourrons dire qu'un patient répond à un traitement de Naltrexone. Ces traitements individualisés peuvent être utilisés pour prédire également la réponse à l'Acomprosate. Nous utilisons actuellement la spectroscopie glutamate chez les patients ayant une addiction à l'alcool, et nous constatons que le traitement à l'Acomprosate entraîne une réduction de l'activité glutamate au niveau du cerveau. Rechercher un système hyper glutamatergique dans le cerveau de nos patients souffrant d'addiction à l'alcool peut permettre de prédire la réponse à l'Acomprosate pour aboutir à un meilleur traitement.
Un travail important est donc réalisé au niveau académique et pré-clinique, mais également au niveau des compagnies pharmaceutiques. Nous espérons aboutir très rapidement à de meilleurs traitements.

• Neuroimagerie des addictions les plus fréquentes : tabac, cannabis, alcool

Jean-Luc Martinot, Laboratoire INSERM/CEA, Orsay - France
Je vais vous présenter les résultats que nous avons obtenus ces dernières années dans l'étude des addictions, dont nous pourrions dire qu'elles réalisent de véritables maladies biochimiques. Maladies, parce que les chiffres que nous avons observés sont des changements quantitatifs qui vont au-delà de ce que nous observons dans la physiologie du sujet sain. Il ya donc deux types de techniques, les techniques qui permettent de voir le cerveau chez l'homme dans sa structure, son anatomie, qui sont le scanner, le City-Scan, ou l'IRM, et celles qui permettent d'examiner la biologie ou le fonctionnement qui sont les PET-Scan ou l'IRM fonctionnel. Les résultats que je vais vous présenter sont le fruit d'une collaboration entre l'unité que je dirige, et le service de psychiatrie et d'addictologie de Paul Brousse à Villejuif, avec Michel Renault, Laurent Karila et Henri-Jean Aubin, et Catherine Artely, et le soutien d'Yvan Berlin en pharmacologie à la Salpêtrière et le soutien Bertrand Laplace qui dirige le PNR Alcool à l'Inserm.
L'une des premières questions que nous avons étudiée grâce à l'IRM fonctionnel est la question évoquée par le fait qu'en situation d'abstinence un fumeur va rencontrer en permanence des indices dans sa vie quotidienne qui vont lui rappeler la prise de tabac. Nous avons essayé de regarder la manière dont ces indices rappelant le tabac, pouvaient interagir ou provoquer un biais intentionnel pendant que le fumeur abstinent est en train de faire quelque

chose d'autre. Nous avons ainsi étudié des fumeurs pendant qu'ils réalisaient une tâche sollicitant fortement leur attention, mais pendant qu'ils faisaient cela, il y avait très régulièrement des images rappelant le tabac qui se présentaient à eux, et qui disparaissaient. Et la question était de connaître les changements d'activité cérébrale qui peuvent être observés chez des fumeurs par rapport à des non fumeurs. Cette étude a montré les résultats suivants. Dans toutes les régions qui s'affichent en bleu, nous avons observé une diminution chez les fumeurs par rapport aux non fumeurs. Un bon nombre de ces régions sont situées dans ce qu'il est convenu d'appeler « le système de récompense ». Autrement dit, lorsque l'on présente des indices qui évoquent le tabac à des fumeurs qui essaient d'être abstinents, alors qu'ils sont en train de faire autre chose, on met en évidence une sensibilité cérébrale particulière chez ces sujets, et la question qui se pose est de savoir si l'imagerie peut mettre en évidence, au cours de l'intoxication de tabac, des changements de neurotransmission chez les hommes.

Pour aborder cette question nous avons étudié les sites monoamine oxydase A, qui sont des enzymes, des substances biochimiques présentent dans le cerveau, et qui dégradent les neurotransmetteurs. Vous voyez ici que ces enzymes sont présents à peu près partout dans le cerveau. Nous n'avons pas eu besoin de beaucoup de fumeurs pour trouver les différences significatives, il a suffi d'étudier quatre fumeurs de tabac, qui étaient de gros fumeurs, plus d'un paquet par jour, avec un radio liguant spécifique des sites monoamine oxydase A pour voir que par rapport aux sujets témoins, il y a une diminution significative chez les fumeurs dans pratiquement toutes les régions du cerveau, ce qui traduit le fait qu'il y a sans doute des altérations de la régulation des systèmes mono-aminergiques chez ces sujets. Ce qui soulève la question de l'intérêt de l'imagerie pour étudier des systèmes biochimiques plus précis comme le système dopaminergique méso-limbique. Pourquoi celui-ci ? Même si ce n'est pas le seul système, c'est sans doute celui pour lequel, dans la littérature il y a le plus d'arguments pour dire qu'il est modifié au cours des dépendances, certains auteurs pensent même que c'est une voie finale commune de l'état de dépendance. Pourtant, quand on regarde de près la littérature scientifique, que ce soit le tabac, ou le cannabis, il n'y a pas beaucoup d'arguments chez l'homme qui montrent que ces substances interagissent directement avec le système dopaminergique. Nous avons donc tenté de déterminer in vivo chez les toxicomanes des changements du transporteur de la dopamine.

Le transporteur de la dopamine peut être étudié en situation réelle chez l'homme par un radio liguant, et les tomographes a positon, et les fonctions de ce transporteur est de réguler la transmission dopaminergique en captant à nouveau la dopamine qui est libérée dans la fente synaptique. Nous avons recherché des modifications quantitatives de cet enzyme chez les fumeurs de tabac ou de cannabis. Les résultats ont montré que tant chez les fumeurs de tabac, que chez les fumeurs de cannabis, il y a une diminution par rapport aux sujets non fumeurs dans la plupart des régions où le transporteur est présent en majorité. Il s'agit de diminutions tout à fait significatives, et nous pouvons rapprocher ce type de résultats d'autres études plus anciennes, qui ont été réalisées outre-Atlantique par l'équipe de Nora Volkov aux Etats-Unis, qui a démontré en utilisé le PET-Scanner, au cours de périodes de sevrage, qu'il y avait une diminution de récepteurs D2 de la dopamine dans différents types d'addiction, que ce soit chez les cocaïnomanes, les personnes en sevrage d'amphétamine, ou de l'alcool. En résumé, les résultats que nous avons observés, montrent que quand on étudie des sujets toxicomanes à distance de la prise de drogue, c'est-à-dire chez les dépendants en cours, ou après la prise de drogue, ou en cours de sevrage, il y a des indices de diminution de la neurotransmission dopaminergique, et en particulier de la dopamine qui est commune entre plusieurs addictions.

Ce sont des résultats qui sont confirmés, que l'on retrouve dans plusieurs laboratoires et qui soutiennent l'hypothèse d'une diminution adaptative du système dopaminergique qui contribuerait à l'instauration, qui serait l'un des signes communs de l'instauration d'un

cerveau dépendant, et ce qui contribuerait à la création d'une sorte de syndrome de dysrégulation dopaminergique. Les perspectives de ce type de résultats pour la recherche en imagerie cérébrale, c'est l'aide à la détection du passage vers la dépendance, ou la recherche de signes objectifs biologiques d'indices de rémission au cours de sevrages. Un exemple de cela vise à associer des investigations avec le PET-Scanner ou l'IRM au cours d'essais thérapeutiques contrôlés de thérapeutique expérimentale au cours du sevrage à la cocaïne. C'est ce que nous allons essayer de faire avec le soutien de la MILDT, du ministère au travers du PHRC et de l'Inserm.

Une autre question est de savoir si l'on peut mettre en évidence des modifications de la structure même du cerveau, non pas de son fonctionnement, ou de biochimie, mais de sa structure après le sevrage. C'est une question que nous avons abordée au travers de l'étude des relations qui existent entre l'altération des performances de sujets, telles qu'elles peuvent être mesurées par des tests neuropsychologiques, et des changements de la structure du cerveau, tels qu'on peut les mesurer dans la matière grise ou dans la matière blanche avec l'IRM anatomie. L'IRM anatomie qui est une méthodologie plus complexe maintenant qu'il y a quelques années, qui permet, au travers de la mesure du tenseur de diffusion, d'avoir des informations qui renseignent sur la cohérence ou l'intégrité des fibres de matière blanche qui sont ces faisceaux qui relient les différentes parties du cerveau entre elles. Vous voyez ici toutes les régions dans lesquelles il y avait une augmentation de la diffusivité, c'est-à-dire un changement de la structure ou de la cohérence de fibres de matière blanche dans le cerveau, cela porte évidement sur les régions antérieures du cerveau, mais aussi sur des régions temporales plus profondes. Nous nous sommes posé la question de la relation qui pouvait exister entre ce type de mesures et la performance mesurée en tous points du cerveau grâce à des techniques que l'on dit de « vox », de morphométrie. Cette approche nous a montrés qu'il existait des corrélations qui pouvaient être mises en évidence entre les régions hypo-campiques, et la performance à des scores de mémoire épisodiques. De telle manière que le déficit est corrélé à ce type de mesure. Nous avons également cherché à savoir s'il existait une relation entre le nombre des fibres de matière blanche, tel qu'il peut être estimé, et les performances neuropsychologiques. Nous avons constaté qu'au niveau des structures situées entre le cerveau lui-même et le cervelet, il existait une diminution du nombre des fibres nerveuses, jusqu'à - 24 %, de telle manière que moins il y a de fibres, moins bien les patients réalisent certains tests, notamment les tests qui mêlent l'attention et la vitesse d'exécution.

Chez les alcooliques, qui étaient des patients sevrés, sans complications médicales, des gens qui étaient bien insérés socialement, qui avaient un métier, qui souvent avaient une famille, certains étaient ingénieurs, nous avons mesuré la quantité de matière grise. Nous avons observé que dans certaines régions du cerveau, notamment dans les régions antérieures, il existait une diminution significative, qui était importante puisqu'il pouvait y avoir une diminution jusqu'à – 25 % du signal, et il y avait aussi des relations avec la diminution des performances. Mais nous nous sommes posé la question de savoir s'il y avait des relations entre ces changements de matière grise, et l'histoire de l'intoxication. Nous nous attendions à trouver des relations du type : plus ils ont bu, et plus le volume va être diminué. Nous avons cherché dans tous les sens pour essayer de mettre en évidence ce type de relations, et nous ne les avons pas trouvées. La seule chose que nous avons pu observer, c'est une relation entre l'âge des premières intoxications massives, et la diminution du volume détecté dans certaines régions. Plus les premières intoxications étaient massives, moins le volume était important chez ces sujets qui étaient adultes. Les premières intoxications que nous avons pu mesurer étaient au cours de l'adolescence, et chez certains sujets avant 15 ans. Donc la manière la plus raisonnable d'expliquer ce résultat, est de postuler qu'il existe une interaction entre la prise précoce d'alcool, et le développement du cerveau. On sait peu de choses sur le développement du cerveau à l'adolescence avec l'imagerie, on le sait depuis peu de temps. Une étude qui date

de 2004, de Los Angeles, montre qu'au cours du vieillissement de l'enfance à l'adolescence, à l'âge adulte, il y a une diminution de volume de la matière grise, qui est particulièrement nette au cours des périodes de l'adolescence. C'est donc le moment où commencent la plupart des toxicomanies. Et on ne sait quasiment rien de l'incidence des toxicomanies sur ce développement.
Les conséquences de ce type de recherche, sont des conséquences pour la santé publique, ce sont des arguments qui peuvent être repris en faveur de la prévention chez l'adolescent, et en ce qui concerne l'alcool, la conséquence médicale, pas forcément de santé publique, c'est que c'est un argument pour effectuer un bilan neuropsychologique dès le premier sevrage. Et la conséquence en recherche c'est que l'on sait que les dépendances et beaucoup de troubles mentaux sont liés, et qu'elles apparaissent à l'adolescence, mais on ne sait pratiquement rien des interactions qui existent entre le développement cérébral et ces phénomènes, et en particulier avec l'imagerie on n'en sait rien. Il se pose donc des questions concernant l'incidence de la prise de toxiques sur le développement du cerveau, ou la recherche de facteurs de vulnérabilité. C'est la raison pour laquelle il y a quelques années j'ai pris contact avec Günter Schumann, un consortium européen a été créé, auquel nous participons à Paris, et je vais tout de suite lui passer la parole pour qu'il explique les projets qui ont déjà débuté.

Michel Hamon
Gunter Schumann va nous parler de ce programme européen IMAGEN. Nous avons vu ce que pouvait apporter l'imagerie par rapport à l'exploration cérébrale et les conséquences de la prise de drogue, tabac, alcool, en relation avec le développement de l'addiction. Il y a également tous les aspects génétiques, et l'idée est évidemment de faire le lient entre les deux pour aller dans le sens d'une prise en charge médicale individuelle, et c'est probablement l'un des objectifs majeurs de ce programme IMAGEN avec Günter Schumann qui est professeur à l'Institut de Psychiatrie au King's College à Londres.

Günter Schumann, Institut de psychiatrie, King's Collège, Londres - Royaume-Uni
Merci pour cette introduction et merci pour l'invitation.
Je ne dispose pas d'un grand nombre de données car nous en sommes à la seconde année de ce programme d'imagerie sur cinq ans. Je vais tenter de vous expliquer la structure du projet. Jean-Luc a démontré comment des conditions spécifiques et des tâches comportementales peuvent activer le cerveau et comment cette activation du cerveau peut être utilisée avec des IRM structurelles et fonctionnelles. Cette imagerie neurale permet la mesure des fonctions spécifiques dans l'étiologie des désordres mentaux, mais pour comprendre ce qui sous-tend ces mécanismes moléculaires, il faut une dimension supplémentaire que fournit l'analyse génétique.
Michael Smolker, qui travaillait à l'Institut Central de Santé Mentale à Mannheim, utilisait un paradigme FIRM montrant des stimulations inversives neutres et répétitives. Il s'agissait de stimulations de stress qui montraient l'activation FIRM dans les zones pertinentes du cerveau. Peu de gènes peuvent expliquer d'un point de vue neurobiologique la réponse obtenue dans le FIRM.
L'objectif du projet IMAGEN est d'identifier les bases neurobiologiques et génétiques de l'impulsivité, de la réponse aux récompenses et au stress pour évaluer leur pertinence en termes de désordres mentaux. Concernant l'addiction, nous poursuivons une approche individualisée, c'est-à-dire sur l'individu et non pas sur la substance, et nous essayons d'identifier les profils comportementaux, donc la réactivité au stress et l'impulsivité, de comprendre ces processus en terme d'addiction.
Jean-Luc a bien démontré que l'âge du démarrage de la prise d'alcool est fondamental dans l'altération du cerveau. C'est la raison pour laquelle nous nous focalisons sur les adolescents.

Dans ce cadre, une étude de suivi est essentielle. Nous avons d'un côté les études sur l'homme, et de l'autre les études sur l'animal. Nous recrutons actuellement deux mille adolescents à Londres, Nottingham, Mannheim, Hambourg, Berlin, et Paris. Nous allons caractériser les FIRM en termes d'impulsivité, de recherche de nouveauté, et de sensibilité à la récompense. Parallèlement, nous allons réaliser une analyse du génome de ces adolescents afin d'identifier les associations génétiques pour des phénotypes spécifiques. Nous sommes à même d'identifier un grand nombre de variantes en termes de génotype dans des paradigmes spécifiques de neuro-imagerie. Mais nous ne savons pas toujours jusqu'à quel point ces paradigmes de neuro-imagerie sont pertinents d'un point de vue clinique ou comportemental. Ces adolescents feront donc l'objet d'une caractérisation assez poussée clinique et comportementale. Nous utilisons les animaux pour valider les résultats obtenus chez l'homme à travers des génotypages in vitro.

Michel Hamon
Nous arrivons au terme de cette session. Nous remercions les cinq intervenants qui ont été extrêmement brillants et qui vous ont démontré ce qui se passait actuellement, quelles sont les données et quelles sont les perspectives tout à fait enthousiasmantes par rapport aux recherches menées dans le cadre européen par rapport à ce problème majeur de santé publique qu'est l'addiction aux drogues, d'abord l'alcool et le tabac, mais aussi bien sûr les drogues dures.

Session 2

Quelles voies de traitement pour les addictions à la cocaïne et au crack ?

Jean-Michel Scherrmann, Président de séance et modérateur, INSERM U 705, Paris - France
Cette session qui sera orientée vers les traitements pour la cocaïne, va accueillir quatre conférenciers. Pour des raisons pratiques le premier conférencier sera le Docteur Kosten, qui doit rejoindre les Etats-Unis. Et nous aurons ensuite les trois autres conférenciers. Le premier sujet a trait à la vaccination anti-drogue, en particulier contre la cocaïne. Le professeur Thomas Kosten crée les plus grandes avancées dans ce domaine. Le Docteur Kosten est médecin, professeur de neuroscience et de psychiatrie à Houston au Texas, et l'un de ses grands centres d'intérêt dans le domaine de la recherche est le développement du vaccin anti-cocaïne.

Communications

• La piste de l'immunothérapie

Thomas Kosten, Baylor College of Medicine, Houston - USA
Merci beaucoup. Avec le vaccin nous essayons de cibler le médicament plutôt que le cerveau. Le concept est assez simple, nous évitons que la drogue se retrouve au niveau du cerveau. La philosophie qui sous-tend le concept d'un vaccin anti-cocaïne c'est qu'il n'est pas immunogène, le corps va générer des anticorps contre la cocaïne, et si la cocaïne est prise un

peu plus tard, les anticorps vont retenir la cocaïne dans le sang, et elle n'atteindra pas le cerveau. Ce genre d'intervention est utilisé dans la thérapie, mais cela peut avoir également un rôle préventif, nous sommes en train d'en débattre. Les drogues entrent très facilement dans le cerveau par la circulation capillaire, il y a des récepteurs sur lesquels elles se fixent. Il y a un phénomène pharmacocinétique, ce sont les vaisseaux qui passent dans le cerveau, en raison des récepteurs, qui vont fixer les drogues. C'est comme si on injectait directement les drogues dans le cerveau. Les anticorps réduisent les concentrations du cerveau. Ils agissent comme une grosse éponge, et ils maintiennent la drogue dans la circulation sanguine et évitent qu'elles se retrouvent au niveau du cerveau, et si le sang pénètre dans le cerveau, les drogues vont rester à l'extérieur. Nous pouvons donc administrer des anticorps qui vont extraire les drogues. Les anticorps ont un impact sur la quantité de drogue qui pénètre le cerveau, mais également sur le rythme auquel elles pénètrent dans le cerveau. Sans les anticorps le rythme est beaucoup plus rapide en sortie, comme en entrée, mais s'il y a des anticorps les drogues sont attirées sur les anticorps, et il y a donc une réduction de vitesse. Même si vous n'avez pas assez d'anticorps, l'entrée dans le cerveau va ralentir, et cet effet pharmacocinétique va avoir pour effet de réduire l'euphorie que l'on va ressentir après la prise, car l'euphorie a à voir avec la vitesse à laquelle la drogue pénètre le cerveau.

Pour vous donner un exemple, si vous fumez de la cocaïne, la cocaïne pénètre le cerveau en quelques secondes. Si vous faites une prise de cocaïne par voie orale, cela prend entre dix à vingt minutes pour pénétrer le cerveau. L'entrée est très lente et à ce moment-là il n'y a pas d'euphorie à la prise de cocaïne. C'est la raison pour laquelle les indiens au Pérou prennent la cocaïne par voie orale, il n'y a jamais eu de description d'euphorie suite à ce genre de prise. Il faut vraiment prendre en considération la vitesse à laquelle la drogue pénètre le cerveau. Les anticorps ont pour effet de ralentir la vitesse à laquelle la drogue va atteindre le cerveau. Sur l'image n° 1 vous avez une molécule de cocaïne qui est attachée à une protéine. La protéine que nous utilisons est une toxine choléra inactivée. Le corps va produire des anticorps contre le choléra, et des anticorps contre la cocaïne, car nous avons lié la cocaïne à la molécule de choléra par des résidus de lysine. Les amas verts ce sont les toxines de choléra avec la cocaïne, qui produisent les anticorps, les y. C'est la première étape.

Après avoir produit ces anticorps, après quelques semaines, quand vous prenez de la cocaïne, les anticorps que vous avez produits sont présents, et ces anticorps vont lier la cocaïne. Les y verts vont lier tous les points blancs. Cela évite que la cocaïne sorte des vaisseaux pour arriver dans le cerveau, dans le cœur. Dans la circulation sanguine il y a un enzyme qui s'appelle poly-sténérase, qui va inactiver la cocaïne et la transformer en un métabolisme inactif qui s'appelle Vencilactine. Avec d'autres drogues il passe par le foie d'où sont extraits les anticorps, et le foie les transforme en métabolite inactivé. Nous avons développé des vaccins antidrogues spécifiques pour toutes sortes de substances. Pour la nicotine trois vaccins différents ont été développés, un sur lequel j'ai travaillé, et des études ont été réalisées en Europe, sur l'homme. Sur la cocaïne, nous arrivons à la phase 3 de l'étude, et nous espérons pouvoir démarrer des études en Europe, ainsi qu'aux Etats-Unis, au cours des prochains mois.

Avec la mésamphétamine nous avons effectué deux études chez l'animal, et une autre équipe travaille dessus pour l'héroïne. Nous avons développé un vaccin efficace chez l'animal avec une équipe chinoise. Il y a donc un vaccin qui est prêt pour l'homme, ce sont des travaux qui ont été réalisés en collaboration avec Mike Owens et l'université de l'Arkansas. Pour d'autres drogues, telle que la marijuana, nous pourrions le faire, mais nous n'avons pas encore essayé de produire un anticorps. Nous ne pouvons pas produire un anticorps pour l'alcool qui est une toute petite molécule, et si nous pouvions faire un anticorps cela serait destructeur, car il y a un certain nombre de choses qui contiennent de l'alcool dans notre corps, et cela donnerait lieu à des maladies graves auto-immunes. Ces vaccins sont une immunisation active. Nous modifions les drogues pour les rendre susceptibles de se lier à la protéine porteuse. Je me suis

concentré sur le choléra toxine B que l'on trouve chez l'homme, mais nous pouvons utiliser d'autres protéines bactériennes. Nous avons travaillé en collaboration avec Merck qui est très efficace. Des particules virales sont utilisées dans un vaccin pour la nicotine développé par Novartis. Nous utilisons des adjuvants très simples, l'hydroxyde d'aluminium par exemple, mais certains, plus récents, sont disponibles dans différentes compagnies pharmaceutiques. Il y a également des peptides auto-adjuvants, c'est une façon de produire ces vaccins. Nous avons un peptide qui a été développé en Australie, à l'Université de Melbourne, et nous sommes en train de travailler avec eux pour trouver des vaccins basés sur des peptides auto-adjuvants.
Nous avons donc cette protéine porteuse, qui est une protéine très large, nous avons un liant, ce sont des chaînes de carbone qui vont de trois à vingt carbones de longueur, et la longueur de cette chaîne de liaison est très importante en raison de la spécificité de l'anticorps qui est produit, et également en raison de son affinité, de sa productivité. On lie la drogue en question, en utilisant une réponse poly clonale chez l'homme. Il est important de reconnaître que l'addiction à la drogue ne va pas augmenter le titrage et la production d'anticorps. Il ne s'agit pas de créer des anticorps à la cocaïne elle-même. Il s'agit d'encourager la production des anticorps, il faut donc administrer l'immunogène, à savoir, la protéine. Ceci est une illustration à la toxine choléra, il y a un cinq unités de la protéine qui s'attachent les unes aux autres. Il y a les clés alpha ilosise, il y a les spirales rouges, les choses oranges à l'extérieur, c'est l'endroit où l'on attache les drogues addictives, ce sont des résidus de lysine qui sont des acides immuno-lysines denses et poly peptides très larges. L'une des premières études que nous avons réalisée est donc l'auto-administration intraveineuse chez l'animal, cela a été publié dans le magazine « Nature », il y a douze ou treize ans, c'est un modèle animal important. Les animaux ont tendance à s'auto-administrer les mêmes drogues que l'homme. Nous avons fait une étude sur la cocaïne chez les rongeurs, et nous avons calculé le nombre d'injections par heure que l'animal est prêt à s'administrer, cela va jusqu'à huit injections, ils devaient appuyer plusieurs centaines de fois sur le levier pour obtenir cette quantité, on leur a appris à le faire, il y a eu une période d'apprentissage. Si nous leur donnons de la cocaïne tous les jours, nous constatons que le comportement des animaux ne se modifie pas, ils continuent à appuyer sur le levier pour obtenir la cocaïne. Si nous remplaçons la cocaïne par de l'eau, ils vont arrêter d'appuyer sur le levier, mais ils ne s'arrêtent pas totalement, ils appuient sur le levier de temps en temps en espérant qu'ils obtiendront de la cocaïne, puis cela cesse petit à petit. Les anticorps font que la cocaïne ressemble à de l'eau, et les animaux arrêtent de se l'auto-administrer, il y a une inactivation par les anticorps.
En ce qui concerne les études qui ont été faites sur l'homme, le vaccin n'a pas d'effets immédiats, plusieurs administrations sont nécessaires. Quatre vaccinations à 400 mg, ou trois dosses à 1000 mg, donc une dose totale de 3.000 mg. Il faut à peu près trois mois pour arriver au niveau optimal de production d'anticorps. Si vous donnez une dose importante en trois fois, vous avez moins d'augmentation des niveaux d'anticorps, que si vous donnez une dose qui est dix fois plus basse en quatre prises. Il ne s'agit pas uniquement du volume que vous administrez, mais c'est le nombre de fois que vous allez administrer qui va déterminer le volume des anticorps. Les niveaux d'anticorps ne restent pas à leur niveau optimal tout le temps. Certains anticorps vont rester dans votre corps pendant très longtemps. Deux mois après la vaccination nous arrivons à un pic, et les niveaux d'anticorps vont commencer à baisser de façon rapide. Quand nous utilisons ces vaccins il est nécessaire d'avoir de très hauts niveaux d'anticorps pour bloquer, il faut donc faire des rappels tous les deux ou trois mois. Ce sont des rappels qui sont faits entre neuf et douze mois après le premier vaccin. Nous souhaitons nous assurer que le niveau d'anticorps est en-dessous des niveaux détectables. Nous avons ensuite fait un rappel unique chez les personnes qui ont eu cinq inoculations du vaccin, pour arriver au pic d'anticorps. Nous pouvons parfois remonter au-

delà du pic précédent, mais des études immunologiques montrent que cela ne fonctionne pas de la même façon pour les anticorps toxines choléra qui sont plus élevés. Pour étudient l'efficacité de ces anticorps nous avons réalisé des études avec l'Université de Colombia, nous voulions démontrer la relation directe entre les niveaux d'anticorps plasmiques, et les effets subjectifs et cardiovasculaires de la cocaïne. Nous avons administré de la cocaïne à des volontaires, qui ne recherchaient pas un traitement, nous leur avons demandé de la fumer. Nous avons administré deux doses différentes de vaccin, une dose élevée et basse. Pour la dose basse nous avons des pics plus bas dans le groupe, alors que pour le groupe auquel nous avons donné la dose plus importante de vaccin, les niveaux d'anticorps sont beaucoup plus hauts. Nous cherchons à avoir une dose-réponse, à savoir, si un plus haut niveau d'anticorps a forcément une incidence sur le fait que le patient va arrêter de fumer de la cocaïne. Quand on administre un placebo, que les anticorps soient présents ou non, il n'y a pas d'effet euphorique. En ce qui concerne la dose 25 mg de cocaïne fumée, à la treizième semaine nous constatons une réduction de 79 % sur le fait de fumer. A 50 mg, nous constatons une réduction de 50 %. Il y a donc certainement une réponse à la dose. Plus vous prenez de cocaïne, moins vous avez de réduction. Il y a un antagonisme. Si l'on a peu d'anticorps dans le corps cela ne bloque pas l'effet cocaïne. C'est d'ailleurs ce à quoi nous nous attendions. Nous avons une réponse dose par rapport à la cocaïne et par rapport à la présence d'anticorps. C'est la preuve que cela fonctionne chez l'homme, comme cela a été démontré chez le modèle animal.

Une étude placebo contrôlée en double aveugle, randomisée, essais cliniques, a été réalisée, et 114 patients dépendants de la cocaïne maintenus par la méthadone, ont été vaccinés cinq fois sur une période de douze semaines, avec une étude toxicologique par un prélèvement d'urines trois fois par semaine. Nous constatons une augmentation du niveau d'anticorps à la sixième semaine, nous avons une bonne quantité d'anticorps qui continue à monter sensiblement à la douzième semaine. A la douzième semaine l'intervention comportementale ne maintient pas l'abstinence et le groupe placebo réutilise la cocaïne, alors que chez le groupe qui a reçu le vaccin il y a moins d'urines positives à la cocaïne, et nous constatons des urines exemptes de cocaïne. A la douzième semaine, nous constatons une réelle différence entre ces deux groupes. Il y a des variations au niveau des anticorps, et au fur et à mesure que les niveaux d'anticorps augmentent, le nombre de patients avec urines positives à la cocaïne baisse. Quand nous arrivons à 8.000 unités, ce qui représente à peu près 1% de l'ICG total dans le corps, nous arrivons à une totale élimination de la consommation de cocaïne chez les personnes qui en consommaient dix fois plus. En faisant cinq vaccins plutôt que quatre, nous avons produit des niveaux d'anticorps chez ces patients qui sont approximativement trois fois plus élevés que dans l'étude que je vous ai montrée précédemment. Nous avons donc conclu que le vaccin était plus efficace que le placebo, et l'utilisation de ce vaccin diminue au fur et à mesure que les niveaux d'anticorps augmentent. Les niveaux d'anticorps sont efficaces chez 75 % des patients, mais ont complètement bloqué la prise de cocaïne seulement chez 35 % des patients. Ce vaccin est sans danger du point de vue médical, mais nous devons l'améliorer. Nous travaillons avec Big Pharma pour remplacer la toxine choléra, car certaines personnes n'arrivent pas à produire un niveau suffisant d'anticorps.

Sur le modèle animal, nous avons BSA, l'albumine bovine, OVA, un autre type d'albumine qui vient des oiseaux, CTB, la toxine choléra, et l'OMPC, une nouvelle protéine. Cette nouvelle protéine produit des niveaux d'anticorps cinq à six fois plus élevés à ce que nous obtenons avec la protéine choléra. Nous travaillons avec Merck pour développer ce vaccin. Le vaccin OMPC est administré à des personnes depuis plusieurs années, et nous espérons obtenir l'autorisation de la FDA, nous l'utilisons sur l'animal depuis dix ans. Nous avons étudié la prévention de la rechute après l'abstinence, car la moitié des personnes incarcérées aux Etats-Unis, le sont à cause de la drogue. Nous faisons de la prévention en ce qui concerne

les complications du fœtus, en vaccinant les mères qui prennent de la drogue. Nous vaccinons le fœtus, et de ce fait il n'y a pas de concentration de cocaïne chez le fœtus. Et nous faisons de la prévention pour éviter l'addiction chez les adolescents.
La technologie de l'avenir pour l'immunothérapie ce sera des vaccins qui pourront être donnés par voie orale, ou par voie nasale, il ne sera pas nécessaire de les injecter. Ce seront des injections uniques à libération lente. Nous aimerions avoir des adjuvants améliorés, nous aimerions avoir des taux de réponse meilleurs et des niveaux d'anticorps plus élevés, et nous travaillons également au niveau génétique sur les non-répondeurs à la vaccination. Nous espérons, par le biais de l'engineering génétique, améliorer les réponses immunitaires à ces vaccins. La prévention de la rechute est la cible de nos traitements, il est facile de faire en sorte que les gens arrêtent de prendre des drogues, mais ce qu'il faut éviter, c'est qu'ils en reprennent. Je vous remercie.

Débats avec la salle

De la salle
Je suis journaliste scientifique du Magazine « Le Figaro ». Pouvez-vous nous dire ce qui se passerait si une personne déclarée coupable pour consommation de cocaïne, acceptait d'être vaccinée en échange d'une réduction de peine ? Cela serait-il éthique ? Et peut-on prédire à l'avance qui peut répondre au vaccin et qui ne peut pas y répondre ?

Thomas Kosten
Nous avons des marqueurs, et l'un des marqueurs que nous venons de découvrir est que certaines personnes qui consomment de la cocaïne ont déjà des anticorps cocaïne, ils les produisent de façon spontanée. Le taux est à peu près de 15 à 20 %. Ce qui est plus inquiétant c'est qu'ils ne réagissent pas aux vaccins, nous n'arrivons pas à ce qu'ils produisent des anticorps, je ne sais pas si nous allons pouvoir modifier cette réponse. Nous allons étudier ce que signifie cette grande quantité d'IGM, pourquoi c'est arrivé là, et pourquoi c'est souvent chez les personnes qui fument de la cocaïne. Nous pensons qu'ils ont détruit leurs poumons parce qu'ils fument de la cocaïne, et qu'il y a une réaction avec les protéines qui sont dénaturés, ils se vaccinent eux-mêmes de cette façon.
Sur les implications éthiques, je suis un scientifique, je ne suis pas un homme politique, et j'ai tendance parfois à faire des erreurs. Nous avons des discussions, des débats avec les acteurs de la justice pénale. Aux Etats-Unis le Nextraxum se présente sous forme injectable et s'appelle Vivitrole, il a été étudié sur une population carcérale. Et quand on propose ce médicament à une personne condamnée, cela a beaucoup d'effet. Ces personnes n'utilisent plus d'opiacés, elles ne vont pas en prison et prennent les médicaments. Elles ont une injection tous les deux ou trois mois pour maintenir le taux d'anticorps à un niveau assez élevé. C'est tout à fait possible de mettre en place ce genre de programme, mais la personne doit coopérer, ce n'est pas quelque chose que nous pouvons l'obliger à le faire.

De la salle
Combien de temps ce complexe circule dans le corps ? Vous avez dit que l'affinité est élevée, ceci signifie que cela pourrait être stable.

Thomas Kosten
L'affinité de l'anticorps pour la cocaïne est relativement élevée. Mais dans le cas de la cocaïne l'affinité de l'enzyme cholesténérase est plus élevée, c'est la raison pour laquelle

l'enzyme enlève la cocaïne de l'anticorps, inactive la cocaïne. Votre corps produit des anticorps spécifiques qui ne lient pas les métabolites, mais nous ne sommes pas aussi intelligents que notre système immunitaire. Vous avez un couplage de l'enzyme et de l'anticorps. L'anticorps devient disponible de nouveau, et assez rapidement. C'est la raison pour laquelle, même si vous n'avez que 40 à 50 % de la capacité d'anticorps comparée à la quantité de cocaïne ou de la nicotine qui est prise, vous pouvez bloquer totalement, car la cocaïne est de nouveau l'enzyme, il y a une dégradation enzymatique qui se fait très rapidement. Nous avons démarré avec la cocaïne concernant le développement de ces vaccins car c'est le système le plus facile pour obtenir ces résultats. Pour la mésamphétamine ce sera peut-être un peu plus compliqué. Pour la nicotine ce sera moins difficile parce qu'il suffit de toutes petites quantités de nicotine pour renforcer, si vous prenez des quantités plus grandes de nicotine vous tombez malade. (Coupure)

• Efficacité des traitements stimulant le système nerveux central pour la dépendance à la cocaïne

Xavier Castells, Service de psychiatrie, Hôpital Universitaire du Vall d'Hebron, Université Autonome de Barcelone, Catalogne - Espagne

A notre surprise nous avons découvert qu'il y avait jusqu'à cinquante drogues qui avaient des effets comportementaux sur cette définition de psychostimulants. Nous avons cherché à savoir lesquels de ces drogues ou de ces médicaments avaient été utilisés pour le contrôle… (coupure)… Les patients ayant de la méthadone et des psychostimulants ont une plus grande abstinence d'héroïne que ceux traités avec de la méthadone et des placebos. Nous avons étudié l'efficacité des psychostimulants sur la réduction HDHD et nous avons constaté que nous ne sommes pas efficaces sur les symptômes pour les patients utilisant les deux drogues. En ce qui concerne le développement d'événements inverses, seulement 4 % des patients ont quitté le programme à cause d'événements inverses. Ce taux d'abandon était plus élevé parmi le groupe de psychostimulants, uniquement parmi ceux qui avaient des doses très basses, la majorité était des patients qui avaient également des problèmes physiques de type tachycardie, etc. Aucun des patients n'a abusé du médicament de l'étude, mais ce médicament était administré dans des conditions très contrôlées.

Cette analyse semble démontrer que les stimulants sont des médicaments efficaces sur le traitement de la cocaïne, parce qu'ils sont associés à une consommation plus basse de cocaïne, il y a moins d'abandon pour des événements inverses. Les psychostimulants permettent d'améliorer le comportement de l'héroïnomane et du cocaïnomane, mais ne sont pas efficaces pour des patients HDHD cocaïne. Finalement, nous avons découvert que des stimulants moins forts, étaient plus efficaces. Nous n'avons pas trouvé d'efficacité pour les personnes HDHD et cocaïne, mais il est vrai que cette étude ne soutient pas l'utilisation de psychostimulants sur le principe du traitement de substitution, car les stimulants en petite dose sont plus efficaces. Cette étude ne visait pas à répondre à cette question, mais toutes les drogues ont une action sur les dopamines, qui gonflent le transporteur et donc accroissent l'effet de la dopamine, par ce moyen il est possible d'inverser le déficit de dopamine.

Que peut-on faire dans ce champ de recherche ? Il faut faire des essais cliniques aux stimulants, et il faut également étudier l'efficacité d'autres psychostimulants. Il faut analyser l'influence de la psychothérapie, savoir s'il y a des interactions entre les stimulants et les intervenants psychothérapeutiques. Il faut aussi déterminer si l'efficacité des psychostimulants peut être augmenté avec la combinaison de psychostimulants et d'autres antagonismes de dopamine, comme le Modopar. Merci.

Jean-Michel Scherrmann
Nous allons accueillir le troisième orateur, le Docteur Paolo Pani, médecin psychiatre qui exerce en Sardaigne, à Cagliari, où il dirige le Centre d'Intégration Médicosocial, il s'intéresse depuis de nombreuses années aux traitements de substitution, notamment à la méthadone, et il évalue les effets des traitements des composés psychotiques contre la cocaïne.

• L'utilisation de médicaments antipsychotiques pour la dépendance à la cocaïne

Pier Paolo Pani, Bureau des Politiques Sociales, Région autonome de Sardaigne, Caligliari - Italie
Je vous remercie de m'avoir invité. Les médicaments antipsychotiques ne sont pas efficaces dans le traitement de la dépendance à la cocaïne. Quand on utilise de la cocaïne moins de trois fois par semaine, celle-ci ne provoque pas de gros problèmes, mais une consommation plus importante peut entraîner des problèmes psychologiques. L'abus chronique de cocaïne n'est pas vraiment un problème médical. Il y a une différence entre la dépendance à la Cocaïne, et la dépendance à l'héroïne. Dans le cas de l'héroïne, le risque de dépendance est extrêmement élevé, dans le cas de la cocaïne, le risque de consommation est plus bas. La dépendance à la cocaïne est plus proche de la dépendance à l'alcool. Vous pouvez abuser de la cocaïne, être dépendant de la cocaïne, mais ce n'est pas un choix, on ne sait pas qui à des risques d'être dépendant de la cocaïne. Ces différences sont importantes, dans le cas de l'héroïne il faut traiter les personnes qui en utilisent, car la majorité est dépendante. Dans le cas de la cocaïne, il faut trouver les personnes qui ont vraiment besoin de traitements. Il s'agit de faire un diagnostic et il y a différents exemples de consommation de cocaïne, il y a des consommations constantes, épisodiques, intermittentes.
Pour ce qui est des antipsychotiques, toutes les drogues ont en commun la capacité d'augmenter la concentration en dopamine dans le système méso limbique. Alors que les cinq drogues, l'alcool, la nicotine, le cannabis, l'héroïne et la cocaïne augmentent la concentration de dopamine. La cocaïne diffère des autres drogues, elle a une action directe sur la libération de dopamine. Si la cocaïne a pour effet d'augmenter la disponibilité de dopamine, les neuroleptiques devraient être la meilleure réponse pour traiter les personnes souffrant de dépendance à la cocaïne. Les neuroleptiques sont différents les uns des autres, et de ce fait on peut s'attendre à différents modes d'action et à des résultats différents chez les personnes dépendantes à la cocaïne. Lorsque nous sommes face à une personne dépendante à la cocaïne nous devons tout d'abord gérer le problème de sevrage, traiter l'intoxication, et en dernier la dépendance elle-même. De nombreux symptômes sont liés à l'augmentation de disponibilité de dopamine. L'effet de la cocaïne augmente l'euphorie, l'hypertension, l'insomnie, la tachycardie et la paranoïa, les hallucinations, l'agressivité, pour les personnes qui sont intoxiquées à la cocaïne. Un patient intoxiqué à la cocaïne peut également souffrir de fièvre et avoir des crises. Ce patient sera agité, souvent le premier symptôme sera cette agitation, et il y aura d'autres problèmes chez ce patient. Il faut réduire cette agitation, il faut avoir un effet sédatif, et pour cela on pense immédiatement aux neuroleptiques. Néanmoins, les neuroleptiques, ne sont pas le traitement de choix pour traiter l'intoxication. Les neuroleptiques peuvent donner de la fièvre, donner lieu à une rigidité musculaire, et créer des problèmes médicaux. Ce ne sont donc pas les neuroleptiques qu'il faut choisir en premier, ce sont les benzodiazépines pour traiter le phénomène d'intoxication. L'euphorie peut aller jusqu'à la paranoïa, et à un état psychotique. Il y a différents tableaux cliniques chez les personnes prenant de la cocaïne, mais pratiquement toutes les personnes présentent ces symptômes de psychoses, cela change en fonction du rythme de prise de cocaïne. Beaucoup

de personnes souhaiteraient prendre des neuroleptiques, mais la cocaïne reste dans le corps des heures, voire deux ou trois jours, on peut trouver des traces de cocaïne dans l'urine deux ou trois jours après la prise. Les neuroleptiques ont un effet antipsychotique une semaine après l'administration, parfois même plus, et lorsque les neuroleptiques commencent à agir en tant qu'antipsychotiques, la psychose est déjà terminée. La psychose dure quelques jours, très rarement plusieurs semaines, mais si cela dure plus longtemps, ce n'est plus une psychose due à la cocaïne, c'est une psychose qui est provoquée par autre chose. Nous recommandons dans ce cas d'utiliser des médicaments pour combattre l'anxiété et non pas des neuroleptiques.
Je vais à présent vous parler de l'utilisation des neuroleptiques pour la dépendance à la cocaïne. Des essais ont été réalisés sur différents types d'intervention. Nous avons étudié les différents essais qui ont comparé les antipsychotiques avec les placebos et d'autres neuroleptiques. Nous avons constaté en premier lieu des effets secondaires à la consommation de la cocaïne. Il y a également le problème de compliance, d'envie irrépressible, de gravité de la dépendance, et ainsi de suite. Nous avons débuté avec cent trente-trois études potentielles, puis nous nous sommes arrêtés sur sept études impliquant une cohorte de trois cents patients, l'âge moyen étant de 40 ans, et la durée de l'étude entre cinq jours et cent soixante huit jours. Les médicaments utilisés sont l'halopéridol, la rispéridone, et l'olanzapine. Au niveau des résultats nous constatons une tendance en faveur des neuroleptiques. Les résultats ne sont pas très significatifs, mais nous constatons une meilleure rétention avec les neuroleptiques. Pour la rispéridone nous constatons une meilleure rétention si nous le comparons avec le groupe placebo. Cela veut dire que vous ne verrez pas une amélioration au niveau de la prise de cocaïne chez les patients traités à la risperidone. Nous avons constaté que le placebo fonctionne mieux que l'olanzapine. Entre les patients qui ont été traités avec l'olanzapine et ceux qui ont reçu un placebo, il n'y a pas de différence entre les deux groupes. Au niveau de la gravité de l'addiction, il n'y a pas de différence non plus l'halopéridol semble donner de meilleurs résultats au niveau des personnes sortant de l'étude.
En conclusion, à ce jour il n'y a pas de preuves qui tendraient à prouver l'efficacité de l'utilisation clinique des médicaments psychotiques dans le traitement de la dépendance à la cocaïne. Mais ces résultats ne sont pas complets, cela est dû au manque d'informations sur les effets secondaires. Lorsque nous concevons un protocole pour un essai, nous devons nous mettre d'accord pour utiliser les mêmes indicateurs au niveau de l'efficacité, et des effets secondaires. Si nous ne le faisons pas nous ne pourrons jamais comparer les études, nous allons perdre du temps et de l'argent, sans avoir les résultats recherchés. Une étude a été réalisée sur la Rispéridone à effet prolongé, et l'étude randomisée en double aveugle a montré que la Rispéridone à longue action, n'est pas plus efficace que le placebo, et il y a eu également plus d'effets secondaires chez les patients traités à la risperidone, que chez les patients du groupe placebo. A ce jour, le traitement de la dépendance à la cocaïne implique l'association d'interventions pharmacologiques, psychothérapeutiques, et une réhabilitation basée sur la préférence individuelle du clinicien, plutôt que sur des preuves scientifiques. Ces conclusions ne sont pas très optimistes, mais les interventions pour le moment ont des effets très limités. Nous pouvons faire de notre mieux au cas par cas et mettre sur pied un programme de traitements, mais les interventions, quelles soient pharmacologiques, psychothérapiques ou de réhabilitation, sont plus basées sur un choix personnel du clinicien que sur des preuves basées sur la science. Je vous remercie.

Jean-Michel Scherrmann
Le Docteur Laurent Karila qui représente la France dans cette cession. Il est praticien hospitalier et spécialiste en psychiatrie et en addictologie à l'hôpital Paul Brousse. Le Docteur Karila mène des activités de recherche sur le transporteur de la dopamine, mais également il s'intéresse à d'autres approches thérapeutiques et je lui donne tout de suite la parole.

• Interventions de nature psychosociale pour la prise en charge des troubles associés à la dépendance à la cocaïne

Laurent Karila, Centre d'enseignement, de recherche et de traitement des addictions, Hôpital Paul Brousse, Villejuif - France

Merci aux organisateurs de m'avoir invité à parler des thérapies comportementales à la dépendance à la cocaïne. La population dépendante à la cocaïne est globalement un groupe hétérogène avec de multiples problèmes dans tous les champs psychiatriques, psychologiques, somatiques et sociaux. Comme nous l'avons vu, il n'y a aucune pharmacothérapie actuellement validée, mais des pistes extrêmement fortes pour certains traitements, comme le Modafinil, ou certains agents GABAergiques, et d'autres agents métanergiques, En ce qui concerne les thérapies comportementales, nous sommes dans une évaluation rigoureuse avec des essais cliniques qui ont toujours combinés les thérapies comportementales avec des médicaments, il y a eu plusieurs essais avec le Disulfirame. Mais si l'on regarde tous les essais cliniques publiés avec des résultats significatifs ou non, il y a toujours une mesure de thérapie comportementale associée dans ces essais et un support empirique qui est très solide. Nous partons sur des comportements humains qui sont déterminés par différents facteurs, l'environnement, le contexte, la génétique, etc., et l'on va utiliser les processus d'apprentissage pathologiques pour tenter de corriger ces comportements. Nous allons également agir sur tout ce qui est pensée et sentiments.

Je vais vous présenter quatre approches, la thérapie cognitive et comportementale, le management des contingences, l'approche du renforcement communautaire, et un modèle américain ambulatoire, le Matrix modèle. Je vais commencer par la thérapie cognitive et comportementale, elle repose sur la théorie de l'apprentissage social avec différentes matrices, le conditionnement opérant, le modeling, l'apprentissage avec les adultes quand on est enfant, et le conditionnement classique, le graving. Il y a deux types de techniques, l'entraînement aux compétences de copying, les stratégies de copying, et la prévention de rechute. Pour la première on travaille sur la réduction de la probabilité de rechute en apprenant au patient à augmenter ses capacités à gérer des situations à risques. En termes de prévention de rechute le graving est localisé, des situations à hauts risques sont déterminées, et il y a l'apprentissage de différents comportements pour aider à prévenir la rechute. Dans les troubles liés à l'usage de cocaïne, nous sommes dans une approche thérapeutique qui est brève, les programmes durent souvent trois mois, c'est flexible, c'est structuré, cela peut être individualisé, cela peut se faire en groupe, et il y a différents formats et différentes situations de mise en place de cette approche. Des études ont montré qu'elle avait une efficacité comparable à d'autres approches psychothérapeutiques, et d'autres études ont montré une efficacité bien supérieure, par exemple à l'approche type douze étapes. Ce qui est intéressant dans la littérature chez la population abuseuse ou dépendante à la cocaïne, c'est que la TCC n'a pas un effet immédiat, elle ne réduit pas immédiatement la consommation, on parle plutôt d'effet dormeur, « sleeper effect », avec pour les patients qui ont bien intégré le programme dès le début, avec une bonne compliance, des effets positifs à six mois, voire à douze mois.

Nous avons adapté le manuel publié par la Nida en 1998 et revu en 2002 par Katelyn Karol, qui est un guide d'entraînement aux compétences. C'est un projet que nous avons fait grâce à un financement du projet Recherche et Action, pour lequel nous avons été aidés par la MILDT. Je vous présente les huit séances de ce guide. L'ensemble de ces séances se fait sur trois mois, avec introduction du traitement, des séances sur le graving, sur la motivation, sur comment savoir refuser, etc. Katelyn Karol va beaucoup plus vite que nous, elle a numérisé ce manuel en organisant des séances de TCC assistées par ordinateur. Donc une approche adjuvante du traitement habituel. Il y a eu un essai contrôlé randomisé chez plus de soixante-dix patients qui étaient en demande de traitement pour toute addiction, et elle comparait une

psychothérapie type soutien au soutien + l'adjuvant informatisé pendant huit semaines. Bien évidemment l'apport de la TCC informatisée montrait des résultats positifs, avec plus de tests urinaires négatifs, des meilleurs taux d'abstinence, une meilleure compliance, et cela a été réévalué à six mois, avec une efficacité durable de cette approche TCC par ordinateur.
L'approche suivante est le management des contingences. C'est une stratégie thérapeutique qui n'est pas du tout utilisée en France. Le rapport récent a bien souligné que cette technique était utilisée dans beaucoup d'autres pays. Il semblerait intéressant de développer un essai multicentrique français sur cette question. Le management contingences repose sur ce qui est conditionnement opérant, tout ce qui est positif a tendance à être répété, et les renforçateurs que l'on utiliserait seraient des bons cadeaux en échange d'objectifs à atteindre. Différents objectifs peuvent être atteints, cela peut être l'abstinence, suivre un traitement. Et inversement, il y a une délivrance de punition si la consommation se poursuit, on ne leur donne pas de bons cadeaux. Je vais vous présenter les deux types de procédure. La première procédure est le renforcement basé sur la remise de bons, qui a été développé par Higgins depuis le début des années 1990. L'autre approche est une approche alternative qui est le renforcement de magnitudes variables, qui a été développé par Nancy Pétri, qui beaucoup travaillé sur tout ce qui était jeu pathologique. Je vais vous présenter la première technique de management. Le renforcement basé sur la remise de vouchers, la valeur des bons augmente à chaque remise d'urines, et elle diminue si les urines sont positives en toxiques, et le but est d'initier un nouveau comportement. Dans cette technique thérapeutique l'équipe technique participe, et plusieurs études ont montré une efficacité dans l'initiation de l'abstinence, comparativement à d'autres approches. Vous avez ici toutes les études publiées sur l'approche vouchers, avec des durées d'abstinence variables, des sommes également variables, qui peuvent atteindre plusieurs milliers de dollars, et des résultats plutôt positifs.
L'autre technique est le renforcement de magnitudes variables. L'idée de Nancy Pétri était que la technique par remise de vouchers était un peu chère, elle proposait donc une urne avec des tickets, 50 % des tickets étaient marqués « bon travail, recommence », et sur l'autre moitié vous aviez des bons de valeur variable, pour la majorité c'était des bons de 1 dollar, et cela pouvait allait jusqu'à 100 dollars. Les résultats étaient comparables à la remise vouchers. Des critères d'efficacité émergent de l'analyse de la littérature, la notion de magnitude suffisance et délivrer les bons de manière croissante, et l'inverse également, et la délivrance doit être aussi proche au possible de la remise d'urines. Cela a surtout été évalué dans l'addiction à la mésamphétamine. Il y a des limites à cette technique, il n'y a aucune évaluation en France, mais Katelyn Karol il y a trois ou quatre ans, qu'elle était peu, voire pas utilisée en pratique clinique du fait de son coût élevé et le point négatif c'est la diminution de l'efficacité à la fin de la thérapie. L'idée qui émerge de cette dernière constatation, serait de combiner les approches thérapeutiques, cela a été fait par plusieurs équipes, elles ont combiné TCC + management des contingences, et l'on revient sur cette idée de TCC à effet lent, et d'efficacité immédiate du management des contingences. L'approche thérapeutique serait de commencer par le management et de terminer sur la TCC, avec des résultats satisfaisants à long terme.
Le renforcement communautaire est une approche qui combine toutes les techniques que nous avons vues, avec les techniques du TCC, techniques de relaxation, un peu de management de contingences, et où l'on cible différents répertoires, le répertoire social, relationnel, professionnel, etc. Une analyse a été faite récemment sur les approches psychothérapeutiques, le management des compétences et le renforcement communautaire versus renforcement communautaire ont été comparés, et on y voit une efficacité supérieure de l'association des deux techniques. Si nous prenons comme variable la durée moyenne de traitement, nous constatons une supériorité de l'association des techniques, et la constatation est identique dans la réduction de la consommation de cocaïne. Le renforcement communautaire et le management des contingences versus management des contingences ont également été

comparés, et c'est la même chose, nous avons une efficacité supérieure de la combinaison en termes de drop out et en termes de réduction de la consommation de cocaïne. Enfin, pour la comparaison entre le renforcement communautaire et le management des contingences versus l'approche soutien, nous constatons également une efficacité nettement supérieure de la combinaison des deux en termes de drop out, en termes d'aller en cession de psychothérapie, ou de réduire sa consommation.
Le dernier modèle est le modèle Matrix, un modèle californien, qui porte le nom de la clinique Matrix. C'est un programme qui est manuel guidé pendant seize semaines, et qui combine différentes approches, la prévention de rechute, les entretiens motivationnels, la psychoéducation, un programme de douze étapes, le support social et la thérapie de groupe et familiale. Certaines de ces séances se font en individuel ou en groupe. Cela fait plus de vingt ans que ce modèle est évalué. Au début des années des résultats préliminaires montraient l'utilité de ce modèle. C'est un modèle qui est plutôt tourné vers les patients qui sont dans les classes moyennes à aisées, il y avait beaucoup plus de difficultés à entrer dans un programme de ce type pour des patients à faibles ressources, et ce modèle a été évalué également en combinaison avec des études de neuro-imagerie, etc. Il montre une réduction significative de la cocaïne fumée, et sur la mésamphétamine.
En conclusion, si l'on reprend les méta-analyses, celle de la Cochrane, ou celle dans l'American Journal of Psychiatrie, nous constatons qu'il y a une hétérogénéité globale des interventions qui sont évaluées, et que l'une de ces approches qui ressort est le management des contingences, avec les limites que nous avons vues. Cette approche psychothérapeutique, que ce soit le management des contingences, ou la TTC, ou l'approche renforcement communautaire, est la plate-forme idéale pour les traitements pharmacologiques, cela joue un rôle dans la compliance thérapeutique, cela stimule l'abstinence, cela renforce l'action des médicaments, et des études ont démontré que le choix de l'intervention psychothérapeutique, pourrait influencer l'efficacité des traitements médicamenteux. Notamment, il y a eu les études qui combinaient management des contingences + bupropion, le management des contingences boostait l'effet du bupropion. Il y a eu également, une étude avec la Levodopa + management des contingences, et cette étude montrait que cette approche psychothérapeutique boostait l'effet du médicament. J'insiste également sur l'importance des manuels de thérapie comportementale, qui réduisent les différences entre les praticiens, qui permettent une approche homogène d'un trouble difficile à traiter, permettent une évaluation beaucoup plus rigoureuse, et augmentent les compétences d'entraînement, et aident à la translation aux recherches pratiques cliniques.
Je tiens à remercier la mission interministérielle de lutte contre les drogues et la toxicomanie pour leur support à mon travail, et le groupe Cocaïne HP.

Jean-Michel Scherrmann
Je vous rappelle que nous avons eu trois types d'approches sur le plan thérapeutique. Une première approche qui est fondée sur la vaccination, en particulier vers la cocaïne, mais qui peut s'étendre à d'autres drogues. Et les approches pharmaco-thérapeutiques, et enfin, l'approche comportementale.

De la salle
Monsieur Karila, si je comprends bien, ce qu'il y a de plus efficace c'est que vous appelez le management des contingences. Cela me paraît un peu complexe. Nous sommes ici dans le monde de la toxicomanie et de la lutte contre la toxicomanie, mais dans le monde réel, comment allez-vous expliquer au contribuable qu'il faut payer des toxicomanes, des cocaïnomanes, pour qu'ils arrêtent de prendre de la cocaïne ?

Laurent Karila
Nous ne payons pas les cocaïnomanes, c'est une approche avec des bons d'échange contre des services ou des biens, cela peut être l'équivalent de bons Fnac contre des CD, vous pouvez me répondre qu'ils peuvent vendre leur CD et acheter des produits. Si nous partons du postulat que l'addiction est une maladie du système de récompense, c'est agir sur la récompense en contrecarrant les effets de la pathologie. La récompense immédiate c'est cet échange, tout ce qui est positif a tendance à être répété, donc si vous substituez le renforcement, cela va les aider. En termes d'argent, deux études ont montré l'efficacité de payer les gens pour les aider à s'en sortir sur le même modèle du management des contingences. Tout d'abord, c'est une technique qui aura une durée limitée dans la prise en charge des patients et qui s'intégrera dans un programme global avec des médicaments et des changements d'approche psychothérapeutique.

Patricia Carrieri, INSERM U 379, Marseille - France
Les présentations étaient extrêmement intéressantes et nous avons pu avoir différents points de vue sur plusieurs types d'approches. Je me demande jusqu'à quel point nous pouvons traduire ces types de résultats en termes de recommandation. J'ai été très intéressée par la partie sur la poly-addiction, les gens traités par méthadone et dépendants de cocaïne. Je me demande donc si cela est possible de traduire ces types de résultats en termes de recommandation pour la poly-dépendance ?

Xavier Castells
En ce qui concerne les consommateurs de cocaïne et d'héroïne, la méthadone semble être l'opiacé le plus adapté à la substitution. Il est difficile de donner une recommandation, je dirais que certaines substances sont supérieures, le dexamphétamine par exemple, mais même si cette substance semble efficace, les études ne donnent pas une vision claire des dosages. De plus, dans beaucoup de pays européens le dexamphétamine n'est pas disponible. Mais cela semble fonctionner, ce n'est pas extrêmement efficace, mais il y a une réduction de l'utilisation de la cocaïne et cela aide à l'abstinence. Je préfère le proprion parce que cette substance est facile à prescrire. Les essais cliniques ont été entrepris en utilisant des doses normales, les mêmes doses que nous utilisons pour le traitement à la dépendance à la nicotine, 300 mg par jour, pendant douze à dix-huit semaines. Néanmoins, il est vrai que le proprion fonctionne mieux en combinaison avec une thérapie psychosociale comme les traitements cognitivo-comportementales et le management de contingences. A l'Association de la psychiatrie américaine à Washington, un deuxième essai n'a montré aucun avantage par rapport au placebo. Aujourd'hui, je recommande le proprio comme première substance pour le traitement de la dépendance à la cocaïne.

Laurent Karila
Je n'ai pas de recommandations, mais si l'on prend ma partie en termes d'approche comportementale, le management des contingences dans ses deux formes a montré une efficacité dans l'initiation de l'abstinence chez les patients co-dépendants opiacés et cocaïne ou opiacés et stimulants.

Jean-Michel Scherrmann
J'ai une question pour le Docteur Pani qui a donné des éléments forts dans son intervention. Vous avez notamment précisé qu'il fallait trouver les patients qui ont besoin d'être traités. Comment voyez-vous le mode de sélection des patients ? Quels sont les critères qui permettent de sélectionner les patients qui ont réellement besoin d'être pris en considération pour les traitements ?

Pier Paolo Pani
C'est un problème de politique, et d'interface entre les politiques et les pratiques cliniques. Quand je vois un patient j'utilise une approche pratique. Il faut savoir si ce patient utilise de la cocaïne ou s'il est dépendant. C'est une grande différence car on peut utiliser de la cocaïne pour le plaisir, ou parce que l'on est un peu timide, la cocaïne va rendre la personne plus performante, et parfois pour un objectif sportif, le cyclisme, la conduite automobile, etc. Parfois la cocaïne aide dans la vie quotidienne, certaines personnes ne peuvent pas se sentir bien sans cocaïne. Pour certaines personnes la cocaïne est vraiment leur vie, ils sont esclaves. Cela est de l'addiction, de la dépendance. Le médecin doit d'abord établir cette différence. En psychiatrie criminelle, il est important de savoir si une personne incarcérée a un problème avec la cocaïne ou si cette personne est dépendante. Dans le cas de l'héroïne, il n'est pas utile d'être aussi précis. Mais pour la cocaïne il faut vraiment être précis et utiliser la bonne approche.

Intervenante, DG Recherche Santé Union Européenne
Le plan gouvernemental piloté par la MILDT prévoit un référentiel de bonnes pratiques, Laurent Karila pourra nous en dire un mot. D'autre part, une fois ce référentiel validé, il y aura des moyens mis en œuvre pour expérimenter ces bonnes pratiques au sein même des structures qui prennent en charge des usagers de cocaïne. C'est la deuxième étape que nous allons mettre en œuvre une fois ce référentiel validé. Sur la question du coût des traitements, je crois que tout traitement a un coût et ce qui est important, c'est que même lorsque l'on ne paye pas directement les usagers de cocaïne, leur prise en charge a un coût et effectivement ce qui l'emporte c'est de pouvoir évaluer l'efficacité de ces traitements, et c'est ce qui devra être fait.

Dominique Vuillaume
C'est plus une demande de précision qu'une question par rapport à l'intervention du Docteur Karila. Vous avez évoqué les TCC, le management des contingences, mais vous êtes passé très rapidement sur le renforcement communautaire. Pourriez-vous nous en dire un peu plus ? Comment cela se positionne-t-il par rapport aux autres techniques et comment cela se combine concrètement ?

Laurent Karila
Le renforcement communautaire est une approche qui combine toutes les différentes approches que j'ai présentées au début. Il y a l'approche TCC, l'approche soutien, il y a des éléments du management, il y a l'approche soutien, il y a des éléments du management des contingences, des techniques de relaxation, et il y a le répertoire social, professionnel, qui est évalué. C'est un programme qui se fait sur plusieurs mois et je suis passé rapidement dessus car cela ses rapproche assez de l'esprit communauté thérapeutique, dont il va y avoir une cession juste après. C'est assez équivalent. En France ce n'est pas évalué, mais les résultats sont satisfaisants à long terme pour les patients dépendants à la cocaïne, mais également pour les patients addict en général. Sur les référentiels HAS, nous sommes en train de constituer les groupes de lecture et les groupes de travail, nous n'avons pas encore commencé les premiers travaux de rédaction, il y aura une réunion début février probablement.

Jean-Michel Scherrmann
Je remercie les orateurs pour leurs très brillants exposés et de nous avoir donné beaucoup d'informations intéressantes.

Session 3

Les potentialités des approches de type communautaire

Joël Swendsen, Président de séance et modérateur, CNRS et Université de Bordeaux 2
Nous avons entendu les présentations sur les avances en neurobiologie, ou les avances au niveau pharmacologique. Les neurosciences ont toute leur place, et nous avons vu à quel point les addictions modifient le cerveau humain. Mais il ne faut pas oublier à quel point les addictions modifient également l'environnement du sujet, ses relations sociales, et son style de vie. Si l'environnement peut jouer un rôle nocif, nous pouvons reconstruire des environnements à visée thérapeutique. C'est justement le sujet de nos deux présentations. Tout d'abord une présentation du Docteur Eric Broekaert qui est responsable du département de réhabilitation pédagogique de l'Université de Gand et fondateur de la première communauté thérapeutique en Belgique. Ensuite nous entendrons Lesley Smith qui est chercheur à l'école des services sanitaires et sociaux à Oxford et sa présentation abordera l'évaluation des communautés thérapeutiques. Ensuite de ces deux présentations, je passerai la parole à Natacha Grenier qui nous présentera le résultat du rapport « Etat et qualité du traitement en Europe pour les usagers des drogues ». Un rapport qui a été commandé par la Direction Générale Santé et Consommateurs de la Commission Européenne. Je passe la parole au Docteur Eric Broekaert.

Communications

• Le développement des Communautés thérapeutiques pour prendre en charge les problèmes d'addiction aux drogues en Europe

Eric Broekaert, Département de Rééducation Orthopédique, Université de Gand - Belgique
Je vais vous parler du développement des communautés thérapeutiques pour les usagers de drogues en Europe. Je souhaiterais vous présenter les articles sur lesquels est basée cette présentation. Le Docteur Donald Ottenberg qui est médecin généraliste et directeur d'un hôpital aux Etats-Unis, explique qu'une communauté thérapeutique est un environnement exempt de drogue où les gens vivent ensemble, et qu'il est très important qu'ils y vivent en communauté, la communauté est un peu une société miniature. Il nous précise également qu'une communauté thérapeutique doit constituer un milieu, un espace où l'on peut exprimer ses émotions. Cela doit être un environnement structuré, et la plupart des personnes prenant des drogues n'ont plus cet environnement structuré. Si l'on reprend l'historique des communautés thérapeutiques en Europe, nous constatons que contrairement aux Etats-Unis, nous avons une longue tradition des communautés thérapeutiques. Nous avons commencé à la première guerre mondiale. L'approche était ancrée dans la psycho-analyse de l'ego, elle partait du principe qu'une communauté thérapeutique devait être un espace de transition, d'expérience, un lieu où l'on pouvait se sentir bien, s'exprimer, pour aller vers une transition de vie. Mike Jones lui aussi a été un pionner de la communauté thérapeutique, c'est un psychiatre Ecossais. Il nous a enseigné que les structures au sein des communautés thérapeutiques devaient être basées sur la démocratie, ou être démocratiques. Il voulait dire par là que la vie informelle et les relations entre humains, devaient correspondre à leurs responsabilités formelles, qu'un équilibre est nécessaire entre ce que vous pouvez faire et la

position que chacun occupe au sein d'un centre de traitement. Il a également encouragé l'apprentissage social. L'apprentissage social c'était la pédagogie sociale. Il s'agit de l'interaction entre des individus avec l'objectif de grandir. Cet objectif n'est pas facile à réaliser, c'est un processus douloureux, et ce n'est pas une expérience très agréable.
La thérapeutique exempte de drogues, est une autre génération de communautés thérapeutiques, qui ont leurs racines dans différents systèmes de pensée, différentes écoles. Entre autres, le groupe Oxford, le réarmement moral, et le Synanon, la première communauté thérapeutique. Nous avons ensuite les communautés comportementales américaines et les communautés européennes intégrées qui ont d'autres perspectives. Les groupes Oxford sont importants pour les communautés thérapeutiques. Le fondateur qui était Franck Bourgman, un homme religieux, a démarré le mouvement AA. Comme nous le verrons, un grand nombre de communautés thérapeutiques ont cette base AA. Les fondateurs du mouvement Synanon ont également une formation AA. Il est très important de bien comprendre les objectifs de ces groupes Oxford et du mouvement AA.
C'est en 1958 que fut créée la première communauté thérapeutique par Charles de Deriche. Le fondateur de Synanon avait eu une éducation tout à fait classique à l'Université de Notre Dame, il était aussi un homme qui avait de grandes responsabilités dans la société Schell, puis il est devenu alcoolique, et a commencé à prendre des drogues. Il est donc allé voir AA à Santa Monica, mais il a été renvoyé parce qu'il prenait de l'alcool et des drogues. Il a donc créé une communauté qui s'appelait Synanon, c'est la contraction de séminaire et symposium en même temps et AA c'est Alcoolique Anonyme. Cet homme a démarré sur la place de Santa Monica la communauté thérapeutique. La communauté était très importante, à peu près dix mille personnes y vivaient au jour le jour, et elles devaient y rester toute leur vie. Plus tard cet homme est devenu tellement charismatique, qu'il est devenu paranoïaque, et nous avons connu la décadence de Synanon qui a ensuite disparu. Le Docteur Van Kastrien, un psychiatre, et Monseigneur O'Brian, avaient vu ce qui s'était passé à Synanon, et avaient mis en place les mêmes principes sur la côte Est, mais ils ont un peu modifié le concept car les personnes devaient retourner à la société. Les personnes restaient environ douze mois et retournaient à la société. Charles Devlin a été l'un des premiers résidents, et il est ensuite devenu le directeur. Cette idée d'auto-assistance est très importante aux Etats-Unis dans les communautés thérapeutiques.
En Europe, Ed Griffith, le psychiatre, qui était connu pour le journal « Addiction », à cause de son amitié avec un leader d'une CT en Californie, savait très bien comment fonctionnait le système. Il a fait appel à un autre psychiatre pour comprendre comment fonctionnaient les CT aux Etats-Unis, et il les a installées en Europe. C'est le premier à Londres qui a mis sur pied une communauté thérapeutique. Je les appelle des « communautés européennes intégrées », parce qu'à partir du moment ont-elles ont démarré en Europe, elles ont pris en compte d'autres expériences. Au Pays-Bas je les appelle également des « communautés comportementales » parce qu'ils ont vraiment suivi le modèle américain à la lettre. Pour vous donner un exemple, où George Vanderstraeten a démarré l'une des CT de langue française en Europe, cela était impossible, en raison de la tradition romane, d'introduire cette modification comportementale qui avait été faite par les Américains. J'ai démarré une CT en Belgique, et je me suis toujours basé sur les différentes approches, parce que nous étions tous des professionnels et nous avions une approche différente des CT de nos amis aux Etats-Unis. C'est la raison pour laquelle nous les appelons « psychopédagogiques », tout simplement parce que nous insistons sur le fait d'une approche holistique globale et que les gens peuvent grandir dans un environnement dans lequel ils peuvent s'exprimer, mais il faut également limiter les comportements autorisés. A Rome ils ont adopté une grande partie des principes des CT américaines. Don Mario Picci et ses compagnons, dont moi-même, a essayé de redémarrer les CT mais avec une approche beaucoup plus d'humanisme. Mais à Rome

l'humanisme était basé sur une vue plutôt chrétienne, et les CT ne peuvent pas englober une seule idéologie.
Je vais vous montrer quelques diapositives pour vous expliquer comment les communautés thérapeutiques ont grandi à travers l'Europe. Vous voyez la première CT aux Etats-Unis, Synanon, et en Angleterre. Cela se propage dans d'autres pays, à savoir l'Italie, l'Allemagne et la Suisse. Il y a donc ce déplacement, et vous constatez que les processus de traitement sont modifiés au cours de ces années. Dans ces CT en Europe il y a beaucoup de professionnels avec un grand nombre de compétences. Des prêtres s'impliquent également, et sont en charge de ces communautés thérapeutiques. Il y a la Ley Community au Royaume-Uni, Synanon en Allemagne, Emiliehoeve au Pays-Bas, Daytop en Allemagne, toutes ces communautés commencent à voir le jour. En Suède c'est une CT exempte de drogues, en Suisse également. L'Irlande s'est inspirée de ce qui se faisait en Angleterre. Et l'on voit la première CT en Belgique. C'était une CT antipsychiatrique basée sur les pensées alternatives. Et cette communauté est devenue une CT exempte de drogues. Voici Trampoline en Belgique. Nous avons quelques problèmes de langues dans notre pays, mais cela apporte beaucoup de richesse. Avec mon ami Van Straeten qui est de langue française, mais qui vit dans les Flandres et qui a de racines flamandes, nous avons mis en place la première communauté de langue française parce qu'il parlait les deux langues. Il est allé se former au sein de notre communauté flamande ou néerlandaise, puis il est allé au Pays-Bas pour suivre sa formation et ensuite il s'est rendu en Italie. Vous constatez que c'est un très vaste réseau. Nous avons ensuite la Finlande et la première communauté démocratique. Nous arrivons ensuite en Espagne. Les CT italiennes et espagnoles ont les mêmes racines dans l'humanisme chrétien et sont réunies dans des projets. En Grèce il y a de nombreuses communautés thérapeutiques, une grande expansion de ces CT. Nous arrivons en Norvège. Nous en trouvons donc pratiquement dans tous les pays européens, et souvent avec l'aide des personnes dépendantes. En Norvège c'est Antony Slater, ancien addict, qui a mis sur pied la communauté thérapeutique, et il venait d'Angleterre. Lui-même était dépendant à la drogue.
En quoi consiste l'identité européenne. Nous avions au départ la tradition comportementale américaine. Je voudrais que cela soit bien clair, en Europe nous n'avons pas ce genre d'expériences qui sont assez négatives pour certains. Nous avons été influencés par les thérapies basées sur la psychanalyse, nous avons été influencés par les idéologies en cours dans les années 70 et la théorie critique. Nous avons essayé d'intégrer les approches démocratiques et hiérarchiques de la CT et nous nous sommes concentrés sur l'apprentissage social. Cette identité européenne nous éloigne de nos amis américains. Nous avons adapté les modèles américains à notre propre culture. Nous avons changé les groupes de rencontre, ce ne sont plus des groupes de confrontation comportementale, ce sont des groupes où prônent la discussion, le dialogue, où l'on attache autant d'importance à la personne qui confronte une autre personne, ou qui dit quelque chose à l'autre, alors que dans les CT américaines ils faisaient en sorte que la personne qui était confrontée devait accepter et changer. N'oublions pas que les fondateurs de ces CT sont les fondateurs en Angleterre, et en Europe, de l'éducation nouvelle. Beaucoup étaient des pédagogues ou des médecins qui étaient très intéressés. Nous étions nous-mêmes très proches de cette nouvelle approche. Nous avons mis en place des thérapies basées sur l'humanisme, et la thérapie familiale existentielle, nous nous sommes basés sur une approche qui est basée sur l'existentialisme. J'essaie de vous faire comprendre l'importance de l'existentialisme pour les CT. Nous parlerons un peu plus tard de la recherche et vous verrez pourquoi il est si difficile d'introduire de la recherche basée sur l'épreuve dans les communautés thérapeutiques, c'est un peu en conflit avec les idéologies de base. Nous avons un bien plus grande professionnalisme aujourd'hui. Les CT américaines ne sont pas si coûteuses parce qu'il y a très peu de personnels. Dans une communauté de trois cents personnes le personnel est de vingt ou de trente personnes. Beaucoup de personnes

faisant partie du personnel sont d'anciens dépendants à la drogue. Le personnel a bien sûr été formé. En Europe la recherche scientifique agit en tant que contrepoids contre les tendances spirituelles et auto-proclamatrices. Il y a eu des leaders très charismatiques au départ, et une personne telle que le Docteur Van Ottenberg, qui était un Juif qui s'est trouvé confronté à des situations très pénibles juste après la guerre, a dit à l'Europe de faire attention aux leaders charismatiques. Mais parfois il faut utiliser de la recherche basée sur l'épreuve dans les CT.
Je vais laisser la parole Lesley Smith qui va nous donner les résultats de ses études. Nous parlerons peut-être plus tard des situations en France et pourquoi il y a une telle différence entre les communautés thérapeutiques aux Etats-Unis et en France.

Joël Swendsen
Merci Docteur Broekaert pour cette présentation qui nous a montré les racines du mouvement des CT, et comment elles ont été adaptées aux différentes cultures en Europe. La prochaine présentation abordera les questions de spécificité. La question est de savoir si ces communautés thérapeutiques fonctionnent mieux que d'autres formes de prise en charge. Je passe la parole à Lesley Smith pour cet exposé.

• Quel est l'apport des communautés thérapeutiques par rapport à d'autres formes de traitement résidentiel ?

Lesley A. Smith, Oxford BrooKes University, School of Health and Social Care, Oxford - Royaume-uni
Mon intervention se base sur la revue Cochrane portant sur l'efficacité des communautés thérapeutiques pour les personnes souffrant d'abus de substances. C'est l'une des huit études Cochrane que nous avons entreprises à Rome, Athènes, et Bordeaux. Tout le monde s'accorde à dire que les personnes doivent avoir un contact avec des services efficaces, les communautés thérapeutiques sont une forme de traitement populaire aux Etats-Unis et en Europe, et elles sont considérées généralement comme étant efficaces. Nous avons pensé qu'il était bon d'avoir une revue, car beaucoup d'études ont évalué les communautés thérapeutiques, mais ce sont des observations ayant beaucoup de faiblesses. Il n'y a pas vraiment de groupes de comparaison, il y a une information sur des personnes qui se plient à cette thérapie, il y a beaucoup d'attrition sur la période de traitement, et c'est basé sur une proportion très faible des personnes qui ont rejoint le programme dès le début. Il faut donc faire des études comparatives. Il y a eu quelques essais aléatoires contrôlés qui ont été entrepris, mais très peu par rapport aux études d'observation. Il y a également des problèmes de méthodologie, et la littérature s'est peu penchée sur ces faiblesses méthodologiques, et nous avons cru bon d'avoir une évaluation systématique de la documentation et de la littérature.
Nos objectifs étaient d'évaluer les faits ou les données sur l'efficacité des communautés thérapeutiques pour le traitement de personnes souffrant d'abus de substances. Et si les données nous le permettaient, de voir si l'efficacité était modifiée par des caractéristiques de traitements. Par exemple, le type de substance qui était à la base de l'addiction, si les personnes étaient volontaires ou forcées par les tribunaux d'entreprendre un traitement, si le traitement était résidentiel ou externe, et la durée du traitement. Pour ceux qui ne connaissent pas les revues systématiques de Cochrane, ou les revues systématiques en général, il y a un certain nombre de caractéristiques qui les distinguent des revues traditionnelles. Nous avons un protocole avec une méthodologie très spécifique pour que toutes les méthodes soient explicites, transparentes, elles sont pré-spécifiées avant que la revue soit entreprise. Il y a une recherche exhaustive de la documentation, tous les processus des études sont couverts, et sont

entrepris de manière dupliquée pour qu'il y ait une indépendance, et il peut y avoir, ou pas, une méta-analyse des données, selon le type de données. Pour les revues systématiques nous recherchons des essais de contrôle aléatoire, pour évaluer l'efficacité. Au départ nous pensions devoir chercher des essais focalisés sur des participants dépendants d'opiacés, mais nous nous sommes rendus compte que la plus grande partie de la documentation comprenait des addictions diverses et donc nous avons étendu notre étude pour inclure les dépendants de toutes sortes. Ce sont des personnes qui cherchent des traitements, ou qui y ont été forcées par les tribunaux. Il y a beaucoup de communautés thérapeutiques et vous voulions voir toutes les études qui évaluent une communauté thérapeutique telle que définie par les auteurs. Si cela se conformait à la philosophie générale d'une communauté thérapeutique, cela nous convenait. Nous nous sommes intéressés à toutes les comparaisons de traitements, qu'il s'agisse d'une comparaison à une autre forme de traitement résidentielle qui n'est pas une communauté thérapeutique, mais également avec d'autres traitements pharmacologiques, psychosociaux. Nous étions intéressés par les communautés thérapeutiques qui comparaient un groupe de traitement à un autre groupe de traitement, qui était également une communauté thérapeutique, mais où il y avait une différence de durée ou d'intensité, ou un autre aspect de différenciation. Nous nous sommes intéressés à toutes les conclusions de ces études, par exemple l'utilisation de substances, les surdoses, taux de mortalité, et aux facteurs tels l'emploi et l'incarcération. Nous avons conduit une étude exhaustive de bases de données généralistes. Nous avons regardé les études qui décrivent les communautés thérapeutiques. Pour trouver d'autres études qui ne sont pas dans les bases de données, nous avons cherché des données non éditées en utilisant Segal, qui est une base de données de littérature, et en contactant quelques experts et auteurs des études. La recherche a été entreprise en 2004, et mise à jour récemment, en 2008.

Le processus de la revue a été fait en duplicata, c'est-à-dire de manière indépendante, il y a eu une sélection d'études, une extraction des données pertinentes, et une évaluation qualité. Nous avons contacté les auteurs pour une clarification sur un certain nombre de points, ou pour des données manquantes. L'évaluation de qualité est une partie importante de la revue systématique, il faut évaluer ces études en cas d'un éventuel parti pris. Même si nous incluons des essais aléatoires, il y a toujours le risque de parti pris, et cela doit être évalué. Certaines caractéristiques ont été démontrées de manière empirique. Il y a également des partis pris d'attrition s'il n'y a pas un suivi des personnes ayant abandonné les études. En termes de documentation les bases de données nous ont permis de trouver un peu mille sept cents études, et centre trente-six études qui nous semblaient pertinentes ont été commandées. Les personnes qui ont l'habitude de ce genre d'études savent que ce chiffre n'est pas très important, et nous avions à la fin neuf études aléatoires qui respectaient les critères. Les raisons des études exclues étaient variables, soit elles n'étaient pas des essais de contrôle aléatoire, et nous ne pouvions pas le savoir de par le titre, soit à cause des types de participants dans les études, ou elles avaient évalué une communauté thérapeutique de manière aléatoire. Sur ces neuf études il y avait deux grandes catégories. La première était de cinq études qui comparaient une communauté thérapeutique avec une autre forme de traitement non communautaire, et les 5 études sont très différentes. Deux d'entre elles ont été entreprises dans le contexte carcéral, sur des prisonniers, et les autres portaient sur d'autres types de communauté, il y avait donc une grande variété, c'était généralement des adultes avec une poly-dépendance. La durée de thérapie était également très différente. Je n'ai pas le temps de vous donner une description complète des interventions, des groupes de contrôle et des participants, mais tout cela est dans la revue. Sur les deux études qui ont été entreprises sur la population carcérale, l'une comparait une communauté thérapeutique avec un groupe d'attente, et l'autre une communauté thérapeutique avec un programme de traitement de désordres mentaux. Quatre autres études comparaient une communauté thérapeutique à une

autre communauté thérapeutique, soit d'une durée différente, ou comparaient une communauté thérapeutique résidentielle à une communauté thérapeutique de jour. Il y a donc de grandes variations sur les participants, sur les descriptions de traitements et les groupes de contrôle.
En termes de résultat de ces études. L'utilisation de drogue était souvent le sujet de ces études, certaines ont donc étudié les activités criminelles, ou l'impact sur l'emploi. Certaines études donnaient le nombre de participants qui ont été retenus, et d'autres parlaient des symptômes de sevrage, ou des symptômes liés à l'addiction. Si nous regardons les trois études qui ont été entreprises dans la communauté, et qui comparent une communauté thérapeutique avec une autre thérapeutique non communautaire, nous constatons que ces études ne se prêtent pas à une analyse matricielle parce qu'il y a une grande disparité. Je peux vous donner en revanche, les résultats qui ont été produits par chaque étude.
Pour la première étude qui compare la communauté thérapeutique avec un autre traitement de type résidentiel d'une même durée, et même s'il y avait moins de participants qui utilisaient des drogues, le risque relatif est de 0,14, c'est un effet significatif. Plus de 80 % de réduction de risques de consommation de drogue en mesure aléatoire. Cela est très positif, mais il faut savoir qu'il y a eu beaucoup d'attrition, et peu de participants. Ce résultat est basé sur une trentaine de participants. En termes de rétention de traitement de six à douze mois, il n'y avait pas de différence importante entre la communauté thérapeutique et les résidents. Pour six mois et douze mois, le risque relatif est plus bas. Le risque d'être retenu en traitement est plus bas dans le groupe communautaire, par rapport au résidentiel. Mais cela n'est pas significatif. Dans la deuxième étude qui comparait la communauté thérapeutique à un traitement de dépendance chimique intensif, le seul critère retenu a été l'attrition à vingt-cinq jours. Il y a trois résultats dans cette étude. Le risque relatif d'être retenu en traitement est de 2,18 pour les hommes, et 1,18 pour les femmes dans les programmes pour les hommes et les femmes, et le le risque d'être retenu dans le programme uniquement féminin, est de 1,54. La dernière étude comparait une communauté thérapeutique améliorée avec des désordres mentaux par rapport aux services standards externes. En termes de consommation des substances, il n'y avait pas de grande différence entre les deux groupes.
Si nous prenons les deux études entreprises dans le contexte carcéral, le risque d'être réincarcéré à la sortie de prison est moins élevé après douze mois pour les participants. Dans l'une des études il y avait un programme de traitement de maladies mentales, et l'autre groupe était le groupe d'attente. Les deux études montrent donc des incarcérations réduites L'une des études seulement a examiné les crimes liés à l'alcool et à la drogue, et l'on constate également une réduction dans ce domaine. Au niveau des quatre études qui comparaient une communauté thérapeutique versus une communauté thérapeutique qui avait une autre durée, si nous prenons l'étude qui étudiait les personnes qui étaient dans une thérapie de six mois par rapport à douze mois, même si la rétention à quarante jours dans l'étude de six mois était beaucoup plus basse que pour l'étude de douze mois, le suivi et le traitement ne démontrent pas de différence significative, et il y a même un chiffre plus élevé pour les personnes à six mois. Pour la première consommation de drogue après l'entrée dans le programme, il n'y a pas de différence significative entre le programme de six ou douze mois. Pour les symptômes dans le degré d'addiction, il n'y a pas non plus de différence significative. Entre une durée de trois mois dans une communauté thérapeutique et six mois, la rétention à quarante jours encore une fois ne montre pas de différence significative, mais il y avait une plus haute probabilité d'achèvement du traitement s'ils étaient dans le traitement de trois mois, et le temps avant d'utiliser à nouveau des drogues était plus court pour les participants qui étaient dans le traitement à trois mois. Pour l'autre étude qui a comparé une version abrégée d'une communauté thérapeutique par rapport à une communauté thérapeutique standard, la version abrégée était de six mois résidentiel, six mois en externe, tandis que la version standard était

de dix mois résidentiel, et deux mois en externe, il n'y avait pas de différence significative d'utilisation d'opiacés, mais il y avait moins de possibilités d'emploi après la sortie dit vous étiez dans le traitement abrégé. Et pour la dernière étude qui a comparé le traitement résidentiel versus traitement externe, plus de gens s'obstinaient en sortant du traitement résidentiel, par rapport à l'externe, mais cela n'était pas significatif à douze mois, et aucun des effets n'avait une grande signification. Il y a des questions logistiques à déterminer sur ce genre d'études, et l'autre grand problème concerne le problème des départs, cela n'est pas suffisamment bien géré dans l'analyse de ces études.
Pour conclure, il est difficile d'avoir des conclusions définitives pour ces neuf études très disparates. Aucune étude n'étant similaire, il y a donc peu de preuves que les communautés thérapeutiques offrent des avantages significatifs. Mais en termes de communautés thérapeutiques dans le contexte carcéral, il se peut qu'elles soient plus efficaces que la prison, ou que les programmes médicaux. L'interprétation de ces résultats doit être prise en tenant compte des limites méthodologiques que nous avons mises à jour. Une comparaison avec les programmes de maintenance de méthadone serait utile, et des essais à grande échelle seraient nécessaires également pour mesurer les résultats sur l'utilisation de drogues, l'emploi, les activités criminelles, et l'efficacité en termes de coût. Je tiens à remercier mes collègues coauteurs de cette revue Cochrane.

Joël Swendsen
Il y a peu d'études randomisées et contrôlées pour examiner cette question. Etant donné que ces communautés ont été fondées autour de personnalités et de philosophies, il faut différencier ce que nous croyons de ce que nous savons. Cette recherche est fondamentale pour comprendre si cela est efficace ou pas.

Session spéciale

Présentation du rapport de la Direction générale « Santé et consommateurs » de la Commission européenne sur la situation et la qualité des dispositifs de soins en Europe pour les usagers de drogues

Natacha Grenier, DG SANCO C4, Commission Européenne - Luxembourg
Il est important, après toutes ces présentations, plus passionnantes les unes que les autres, de promouvoir cet ouvrage qui a été commissionné la Direction Santé au sein de la Commission Européenne qui est un aperçu des traitements et des bonnes pratiques existants en Europe. Je m'appelle Natacha GRENIER, je travaille au sein de la Commission Européenne, et plus particulièrement au niveau de l'unité qui s'occupe des déterminants de la santé et je m'occupe du volet drogue et de tous les aspects de la réduction de la demande. On dit toujours que les travaux des chercheurs et des experts n'arrivent pas toujours aux oreilles de décideurs politiques, et donc je pense que de temps en temps il est bon que nous venions vous informer de certains ouvrages qui sont publiés, et en l'occurrence celui-ci qui est paru au mois de juin de cette année. Le rapport est en anglais, bien qu'il y ait un résumé en français, en allemand et en anglais.
Ce rapport a été commissionné par la Direction Santé Publique suite à une action bien spécifique qui se trouvait dans le plan d'action drogue 2005-2008 et qui avait été requis par les Etats membres et adopté par ceux-ci au travers du plan d'action. Un appel d'offres a

ensuite été lancé par la Commission, et un contrat qui a été signé, en l'occurrence il s'agissait d'un consortium qui s'était formé explicitement pour cette étude et qui était composé d'experts Allemands et Suisses. Ce rapport a mis douze à quinze mois pour naître, il est enfin publié et il est téléchargeable sur notre site. Il s'agit d'un rapport en trois parties. La première partie concerne l'efficacité des interventions des traitements des toxicomanies en Europe. La deuxième partie porte sur les types de thérapies de toxicomanie et des mises à disposition et utilisation des services de traitements dans les Etats membres, ainsi que la Norvège. La troisième partie constitue le statu quo et les modèles de transfert du savoir-faire en traitement des toxicomanies et des bonnes pratiques. Je vais vous présenter quelques résultats sur ces trois volets.

Je tiens à signaler que ce travail a été effectué en consultant des sources bien spécifiques, et j'aimerais citer l'Observatoire des Drogues à Lisbonne, avec lequel nous avons travaillé en étroite collaboration et avec qui le contractant externe a également travaillé. Mais également le Groupe Pompidou, comme vous le savez, il y a une plate-forme traitements, avec lequel nous avons travaillé en collaboration. Cet ouvrage complète l'ouvrage qui vient d'être distribué par le Groupe Pompidou. Il y a également eu une littérature review, et une étude dans chaque Etat membre, plus la Norvège, qui a été effectuée via le réseau Rétox qui est le réseau des points focaux nationaux au sein de l'Observatoire de Lisbonne. Cette étude qui a été conduite en étroite collaboration avec l'Observatoire et le réseau Rétox portait principalement sur la qualité assurance, sur l'évaluation et sur la bonne pratique de ces traitements. Elle a été basée sur le questionnaire standardisé de l'Observatoire de Lisbonne, à savoir le questionnaire SQ27 qui porte sur les traitements. Ce questionnaire a été révisé lors de cette étude, et je pense que cela a contribué à la réalisation de cette étude, ce qui n'est pas négligeable.

Je ne rentre pas trop dans les détails mais la partie sur l'efficacité du traitement porte non seulement sur la dépendance aux opiacés, mais elle couvre d'autres drogues telles que la cocaïne, le cannabis. C'est vraiment un ouvrage complet à ce niveau. Une recherche systématique a été effectuée pour identifier les études randomisées et contrôlées qui ont récemment été publiées. Ce résultat porte sur les traitements de détoxification pour la dépendance aux opiacés, également sur le traitement de maintenance pour la dépendance aux opiacés, le traitement à l'héroïne et la prévention de la rechute. Il apparaît dans cet ouvrage que la recherche est prédominante en dehors de l'Union Européenne. En ce qui concerne la cocaïne, ce rapport fait part de l'usage des psychostimulants, à défaut de réelles pharmacothérapies qui ont été prouvées efficaces, et montre également qu'en ce qui concerne le cannabis, l'efficacité de certains traitements, dont les antipsychotiques, manque encore d'investigation à ce jour. Le rapport inclut des résultats concernant des interventions psychosociales, et montre que celles-ci jouent un rôle important. Malgré tout ces types d'intervention, il manque également des recherches plus approfondies, notamment lorsqu'il s'agit de traiter certaines groupes spécifiques, comme les poly consommateurs de drogues, les femmes, les adolescents par exemple. Concernant l'efficacité de ces traitements, le coût et les produits, le contractant concluait à trois points spécifiques. Un manque général d'études au niveau de l'Union Européenne en ce qui concerne ces traitements, une réduction des comportements criminels grâce à ces traitements, et au fait que les traitements ont un sens positif économique pour la société. C'était les principaux messages avec une recommandation d'obtenir plus d'études au niveau européen, et de donner des options de traitements possibles, autre que la maintenance, pour la dépendance aux opiacés.

Concernant la deuxième partie, cela se présente sous forme de petits rapports par Etat membre, c'est pour cela que le rapport est assez épais. Les données ont été vérifiées jusqu'en février de cette année par chaque point focal national du réseau Rétox. Ces profils de pays incluent plusieurs choses, notamment les cadres institutionnels de traitement, la disponibilité

des traitements, l'utilisation des traitements, et la qualité de ceux-ci vus par chaque Etat membre. Il est clair que la situation exacte concernant la couverture des traitements en Europe, n'est pas encore possible, notamment parce qu'il y a un manque de définitions communes et de collections de données au niveau des patients. Et au fait que les données actuelles incluent particulièrement les usagers aux opiacés, et pas les autres, et qu'il y a également un manque de données sur l'utilisation de ces traitements. La recommandation principale de ce deuxième volet du rapport est que la provision et l'utilisation des services de traitement requièrent au niveau européen le développement et la mise en place d'un système de collecte de données plus performant.
Concernant le troisième volet sur le statu quo et les modèles de transfert de connaissances, le rapport conclut que la plupart des Etats membres ont développé les systèmes de « quality assurance », mais que ceux-ci sont partiellement mis en œuvre. Egalement, le développement de guides fondé en ce qui concerne le transfert des bonnes pratiques n'a pas encore réellement apparu à ce jour. La dernière recommandation de cet ouvrage à ce sujet, serait une mise en réseau plus spécifique, voire une approche en plate-forme en ce qui concerne les traitements en Europe, en évitant tous les doublons avec des plates-formes ou des réseaux déjà existants, mais plutôt en travaillant en synergie avec eux. Et obtenir un inventaire détaillé de la situation dans les Etats membres pourrait aider à concevoir des concepts précis pour améliorer cette dissémination de bonnes pratiques.

Débats avec la salle

Patricia Carrieri
Je suis très impressionnée par les présentations qui ont été faites lors de cette cession, et j'ai été très intéressée par les méta-analyses. Il est très intéressant d'essayer de comprendre comment fonctionnent ces différentes approches. Je me demande si d'autres études, qui ont été laissées de côté, auraient pu contribuer à la connaissance des critères, car vous avez été sur-sélectif.

Lesley A. Smith
C'est une critique que l'on nous fait assez souvent, et il est vrai que nos critères sont assez sélectifs. Ce qui nous intéressait c'était d'avoir les résultats d'essais contrôlés randomisés s'ils avaient pour but d'évaluer la population et de mesurer un résultat substantiel. Je ne pense pas que nous ayons éliminé quoi que ce soit qui aurait pu apporter de la lumière à notre sujet. Soit les études n'étaient pas randomisées, soit la randomisation était mise à mal et était utilisée comme un terme descriptif, sans vraiment appliquer les principes qui sous-tendent une étude randomisée. Pour les études qui ont des méthodologies faibles, les résultats sont très difficiles à interpréter, et je pense que cela aurait rendu notre tâche bien plus difficile. Si vous avez des exemples d'études à réévaluer, je serais très heureuse de revoir certaines études et reconnaître le fait que j'ai laissé de côté quelque chose qui aurait pu être utile. Mais les raisons que nous avions pour exclure certaines études étaient basées sur des critères sains et tout à fait valables et dans la publication il est noté les raisons pour lesquelles nous avons exclu des études.

L'étude était très bien faite, si vous suivez le protocole de l'étude Cochrane, elle était parfaite. La question éthique a à voir avec la randomisation. Pouvez-vous donner à quelqu'un un traitement ou un autre ?

Eric Broekaert
Il y a eu des débats autour de cette question, et afin de trouver une solution nous nous sommes retrouvés à Oxford, et beaucoup de scientifiques impliqués dans des communautés thérapeutiques étaient présents, ainsi que des chercheurs, pour essayer de trouver une solution, parce que nous voulons faire de la recherche expérimentale et pas uniquement quasi-expérimentale. Il s'agissait de trouver une nouvelle approche chez des personnes qui sont en faveur des études randomisées. Nous savons que le traitement fonctionne, mais nous savons également qu'il y a différents types de traitements qui ont à peu près les mêmes résultats. Nous pensons donc que les relations sociales ont un réel impact. C'est quelque chose que nous avons appris de la littérature. Les personnes qui étaient plus en faveur des études contrôlés randomisées ont pensé que ce serait éthique de demander aux personnes si elles souhaitaient ou non contribuer à l'expérience. Beaucoup ont répondu oui, et celles qui étaient contre ont dit que si une personne souhaitait recevoir un certain traitement, on devait lui donner ce traitement. Nous sommes en train de mettre en place une étude randomisée dans une communauté thérapeutique pour des troubles de la personnalité. Nous suivrons tous les critères de randomisation et nous verrons ce qui se passe.

Patricia Carrieri
Il est difficile de réaliser des études dans ce domaine qui soient randomisées, parce que nous sommes confrontés à des difficultés non seulement d'ordre éthique, mais il y a également la probabilité du refus de participer à cette étude, il y a un problème de validité externe de ces études. C'est très intéressant de satisfaire les critères de l'étude Cochrane, mais pour d'autres sujets peut-être faut-il adopter des approches alternatives pour arriver à d'autres conclusions.

De la salle
Je pense que par le passé les communautés thérapeutiques ont joué un rôle très important dans les traitements en Europe pour les personnes dépendantes aux drogues. Je pense qu'il y a des pressions pour que l'on donne des preuves, mais j'ai l'impression que les communautés thérapeutiques sont en train de changer de politique et de stratégie. Avez-vous pu l'observer ? Et que nous réserve l'avenir ?

Eric Broekaert
Vous avez raison, tout particulièrement parce que dans certains pays les communautés thérapeutiques ont mis la clé sous la porte à cause du manque de preuves. Cette réunion du groupe d'Oxford était le résultat du fait de la fermeture d'une communauté thérapeutique qui a choqué tout le monde. Qu'en est-il de l'avenir ? Au niveau de la recherche je pense qu'il y a deux voies. La première serait de faire de la recherche basée sur l'épreuve. La deuxième voie c'est qu'il faudrait se concentrer au sein de communautés thérapeutiques sur les aspects positifs de notre travail. Par exemple nous pourrions passer des critères néolibéraux, qui sont à la base de la recherche que nous décrivons, à la qualité humaine des soins, et cela nous pouvons le mesurer assez facilement. La qualité des soins et la qualité de vie pourraient constituer une nouvelle approche. Le problème c'est que la plupart de nos clients passent d'une institution à une autre. Du point de vue des communautés thérapeutiques cela pourrait être une solution. Les travaux de Mas Zimmer, de l'Université de Zurich, nous ont montré qu'il y a une différence entre les résultats de la méthode et de la recherche, et les résultats des communautés thérapeutiques. La méthodologie était plus basée sur la protection de la société parce que les gens continuaient à être traités avec la méthadone, et ne créaient pas d'incidents, alors que pour les communautés thérapeutiques la qualité de vie est un meilleur critère pour les résultats. Ce serait donc un bon conseil à donner aux communautés thérapeutiques de suivre cette direction et de suivre la preuve scientifique.

De la salle
Avons-nous des résultats à long terme des communautés thérapeutiques ? Avons-nous des données disponibles ?

Lesley A. Smith
C'est l'un des défis que nous avons à relever, d'évaluer les résultats chez ce genre de patients. Dans les études que nous avons examinées, les résultats ne sont pas donnés après le départ de la communauté thérapeutique, nous ne savons pas grand-chose sur ce qui se passe une fois que les personnes quittent la communauté thérapeutique, nous les perdons finalement. Il serait utile d'assurer le suivi de ces patients, mais il n'est pas facile de les suivre une fois qu'ils ont quitté la communauté thérapeutique.

Eric Broekaert
Des études de mortalité nous donnent une petite indication, mais c'est le même genre de résultats. Nous arrivons aux mêmes conclusions avec les différents types de traitements. Des études de suivi nous pouvons en avoir chez des personnes qui résident près de la communauté thérapeutique et que l'on connaît. Il faut garder le contact avec les personnes qui étaient en traitement, mais il est très difficile d'avoir à un succès total car cela va à l'encontre de la nature des problèmes dont souffrent ces patients.

Joël Swendsen
Je remercie les intervenants.

Journée du 10 décembre 2008

Session 4

Quel devenir à moyen et long terme pour les patients sous traitement de substitution aux opiacés ?

Dominique Vuillaume
Cette cession promet d'être très intéressante puisqu'elle va concerner le devenir à moyen et long terme des patients sous traitement de substitution d'opiacées avec des interventions de différents chercheurs européens sur cette question, qui gèrent notamment des études de cohortes. Yolande Obadia sera le modérateur de cette session.

Yolande Obadia, Président de séance et modérateur, ORS PACA, Marseille - France
Nous allons travailler une partie de la matinée sur les conditions de vie, les situations sociales, l'état de santé, le devenir à long terme des personnes, usagers de drogue. Ces données vont nous être décrites ce matin à travers des travaux de cohortes, donc d'études longitudinales. Ces travaux sont difficiles à mener et je suis ravie que nous ayons pu réunir aujourd'hui trois responsables de cohortes européennes. Outre la population étudiée, ces cohortes ont la particularité d'être dirigées par des épidémiologistes, des biostatisticiens. Elles demandent des qualités humaines de pugnacité, de ténacité.

Notre premier intervenant est Michael Gossop, épidémiologiste, chercheur sur les addictions depuis longtemps à l'hôpital Maudsley de Londres où il a une unité de recherche. Il travaille également au Centre national des addictions du Royaume-Uni.
Patrizia Schifano travaille dans une unité de recherche d'épidémiologie à Rome, rattachée à l'Observatoire municipal régional de la Santé de Rome. Elle est également responsable d'une cohorte.
Patricia Carrieri travaille dans une unité de recherche Inserm à Marseille. Elle a commencé à beaucoup travailler sur les patients infectés par le VIH dans la région Provence Alpes Côte d'Azur. L'épidémie a touché tellement largement les usagers de drogue intraveineux que travailler dans les années 1985 sur le VIH, c'était également travailler de façon très importante sur les patients usant de drogues intraveineuses Elle présentera les résultats d'une cohorte qui a été initialisée dès les années 1996 sur Marseille.

Communications

• Diminution des condamnations pénales à la suite d'un traitement de substitution : suivi d'une cohorte à 5 ans

Michael Gossop, Centre National des Addictions, Institut de Psychiatrie, King's College, Londres - Royaume-Uni
Pour évaluer les résultats d'un traitement, de nombreux éléments sont à examiner. Ce qui nous intéresse, ce sont les changements qui s'opèrent suite au traitement. Et puis, bien sûr, les types de drogues utilisées, la voie d'administration ; sachant que l'administration par injection est un sujet qui nous préoccupe, et d'autant plus depuis l'apparition du VIH. Nous nous intéressons non seulement aux problèmes de drogues, mais également aux problèmes d'alcool, ainsi qu'à l'état de santé des personnes qui viennent dans notre service. Il s'agit non seulement de leur santé physique, mais aussi de leur santé mentale. Une de nos priorités est la mortalité. Le taux de mortalité est très élevé chez les utilisateurs de drogues.
Au sein des unités cliniques, la criminalité n'est pas forcément considérée comme étant une priorité. C'est néanmoins un élément très important. Les politiques, de même que le public, sont fortement préoccupés par la criminalité, et ceci se reflète à travers la couverture médiatique des problèmes d'addiction à la drogue. Quelques mots sur la criminalité.
Les crimes sont définis par la loi. Au Royaume-Uni, le gouvernement travailliste, surtout sous la direction de Tony Blair, a été très friand de nouvelles lois, et le nouveau gouvernement travailliste, depuis son arrivée au pouvoir, a pratiquement adopté une loi par jour. Ce qui n'est pas forcément une bonne chose. Au 18^{e} siècle, le docteur Thomas Fowley estimait que plus il y avait de lois, plus il y avait de criminels, et plus il y avait de chance que quelqu'un viole cette loi. Selon un autre proverbe allemand, plus on a de lois et moins on a de justice.
Parmi les lois adoptées par le nouveau gouvernement travailliste, il est interdit de vendre un écureuil gris, on ne peut pas importer de pommes de terre de Pologne, il est interdit de donner un concert dans une église sans autorisation, et il est interdit de pénétrer dans la coque du Titanic. Il est interdit de déclencher une explosion nucléaire. Je pense que nous sommes tous d'accord.
La criminalité dont j'aimerais vous parler concerne les personnes dépendantes de la drogue qui causent pas mal de stress au grand public et à la société. Ces résultats proviennent d'une vaste étude réalisée au Royaume-Uni. Plus de mille personnes ont été recrutées pour le traitement de substitution, et ont été suivies pendant cinq ans. Cette étude a eu un important impact au niveau de la mise en place de nouvelles politiques.

Les infractions commises par les personnes accueillies dans nos services sont la plupart du temps les vols à main armée, les cambriolages, les fraudes. Pour ces personnes, voler dans les magasins est presque une activité coutumière, et la vente de leur larcin leur permet d'acheter leur dose de drogue. C'est de la petite délinquance dans la mesure où il ne s'agit pas de ce que l'on pourrait appeler des crimes triviaux, car ceux-là représentent une charge très lourde pour les personnes victimes de ces infractions.
Il est essentiel d'observer que 50% de ceux qui se rendent dans un service d'aide aux personnes dépendantes, durant les 90 jours qui ont suivi leur admission et pendant lesquels ils ont pris un traitement, n'ont pas été impliqués dans des délits de type « appropriation » ou des actes criminels. Ceux ayant commis des actes criminels, n'en ont commis qu'un très petit nombre. Et seulement une très faible minorité, soit environ 10%, a commis un grand nombre d'infractions. Mais ce sont ces dernières qui attirent, bien sûr, l'attention, non seulement de la force publique, mais des politiques.
Je vais maintenant évoquer les résultats du traitement et les changements que nous avons pu constater dans l'utilisation illicite de drogue. Nous voyons que 90% des personnes admises au centre de traitement sont dépendantes à l'héroïne. Les résultats sont très positifs puisqu'ils montrent une réelle réduction au cours de la première année du traitement. Cette réduction se poursuit, perdure sur plusieurs années. La méthadone est également utilisée par un grand nombre d'utilisateurs d'héroïne, et on peut constater une réelle réduction de l'utilisation de drogue illicite dans l'année qui suit le début du traitement. Il existe aussi une co-dépendance aux benzodiazépines chez les utilisateurs d'héroïne au Royaume-Uni, et la baisse de leur consommation a une signification clinique dans l'évaluation des résultats de ces cohortes.
Les personnes qui ont bien réagi au traitement et ont arrêté de consommer de l'héroïne ont dix fois plus de probabilité de ne plus être impliquées dans des actes criminels que celles qui ont continué à s'adonner à la consommation d'héroïne. De même, la probabilité de commettre des actes criminels est trois plus élevée chez les personnes qui continuent à consommer après le traitement.
Ces résultats sont aussi dépendants de la culture. Les études réalisées aux Etats-Unis montrent que l'implication dans l'utilisation de la cocaïne est beaucoup plus importante que pour l'héroïne. On constate chez les personnes qui suivent un programme méthadone une forte diminution des actes criminels. Les vols ont été réduits de moitié sur un an et sont restés à un niveau relativement bas sur la période des cinq ans.
Les informations que je viens de vous donner sont basées sur des déclarations spontanées d'actes criminels, mais il est difficile de prendre la mesure du problème car certaines personnes ont tendance à surévaluer ou sous-évaluer le nombre d'actes criminels dans lesquels elles sont impliquées. Les statistiques officielles ne sont pas en mesure de montrer une corrélation directe entre le nombre d'actes criminels commis et la probabilité d'être arrêté par la police ou déclaré coupable par un tribunal. La probabilité d'être déclaré coupable a plus à voir avec la compétence à être criminel qu'avec l'implication criminelle. Néanmoins, nous avons aussi étudié le nombre de condamnations. Parmi la cohorte NTORS, 35% avaient été condamnés par un tribunal au cours de l'année précédant l'inclusion dans le programme de traitement. L'étude a pris en compte les personnes faisant partie de programmes résidentiels d'abstinence et celles faisant partie de programme méthadone en ambulatoire. Les personnes incluses dans le programme méthadone étaient plus actives du point de vue criminel à leur arrivée et lors des différents points de suivi que celles du programme résidentiel. Les raisons de cette différence sont nombreuses, la première étant que les personnes du programme résidentiel étaient beaucoup plus âgées que celles du programme méthadone. Il existe une réelle corrélation entre l'âge et l'activité criminelle. Mais dans les deux groupes, on constate une réduction dans le temps de la probabilité d'être condamné pour un crime suite à leur traitement.

Ce tableau montre la ventilation des crimes d'appropriation, domaine dans lequel ces personnes étaient les plus actives du point de vue pénal. Je rappelle que toute intervention qui va réduire le taux de criminalité est remarquable. Dans le système de justice pénale, nous n'avons pas d'intervention capable de produire des changements radicaux en matière d'activité criminelle. Cette réduction d'actes criminels dans cette population de personnes dépendantes à la drogue est très significative et mérite d'être mentionnée. La majorité des personnes dépendantes à la drogue sont également impliquées dans la vente de drogue. Les changements intervenus dans le domaine des délits liés à la vente de drogue ont été moindres que pour les crimes d'appropriation car ils sont plus difficiles à interpréter. Du point de vue statistique, la réduction n'est pas aussi nette que pour les crimes d'appropriation.
Très peu de personnes dépendantes à la drogue commettent des crimes avec violence, comme les vols à main armée, mais on ne constate pas de réel changement après l'inclusion dans le programme de traitement. Les changements sont toutefois plus importants chez les hommes que chez les femmes. Le pourcentage des personnes impliquées dans des crimes avec violence est très faible si on le compare avec celui des personnes impliquées dans des crimes d'appropriation. Dans le temps, il n'y a pas de changement significatif du point de vue statistique.
Quelques mots sur la façon de gérer l'addiction au sein du système de justice pénale. Comme tous les pays occidentaux, nos prisons sont remplies de personnes qui consomment des substances. Entre deux tiers et trois-quarts des détenus souffrent de dépendance et d'addiction à l'héroïne, la cocaïne ou l'alcool. La façon d'aborder ce problème au sein du système carcéral est capitale, mais il n'est pris en compte que depuis très peu de temps. Des efforts importants ont été faits en Angleterre, et notamment au Pays de Galles, pour développer des unités d'intervention, de traitement pour les détenus. Celles-ci ont donné de bons résultats. Il est important d'offrir à ces personnes qui souffrent d'addiction à la drogue des formes efficaces de traitement, car la prison en soi n'a aucun impact. Si vous êtes détenu à Wormwood Scrubs, l'équivalent de la prison de la Santé, à Londres, vous pouvez envoyer une carte à votre famille pour lui dire que vous aimeriez bien qu'elle soit là.

Débats avec la salle

De la salle
Pourquoi les femmes sont-elles moins concernées par les mesures de diminution du crime ?

Michael Gossop
Ma réponse repose sur ma propre compréhension de ce problème. Ce point n'a pas été analysé dans le détail. Les femmes ayant une addiction à la drogue présentent des problèmes plus complexes que les hommes. Elles ont souvent des enfants à élever, sont dans des relations très abusives. Peu d'entre elles sont indépendantes financièrement, et ce dernier point est le plus important. Pour les hommes dépendants, le crime est une façon d'entretenir leur habitude, c'est-à-dire qu'ils commettent des crimes pour alimenter leur dépendance. Pour les femmes, le crime est une des seules activités qui leur est offerte pour gérer leur vie, notamment celles qui ont des enfants. Elles ont des besoins d'ordre social qui vont au-delà du problème de la drogue. Leur criminalité est plus économique et a trait au besoin de gérer le quotidien, elle n'est pas directement liée à la drogue. Mais c'est mon interprétation.

Dominique Vuillaume
Vous avez évoqué la difficulté à mesurer la diminution de l'activité délinquante des personnes qui sont entrées dans le traitement. Vous avez mis en évidence une diminution des condamnations pénales pour les personnes qui entrent en traitement, au bout d'un an, deux ans, cinq ans. Avez-vous eu la possibilité de vérifier dans votre cohorte que cette diminution des condamnations pénales correspondait à une diminution des comportements délinquants dans cette cohorte ?

Michael Gossop
Nous avons examiné ce problème. Oui, il existe une corrélation entre les déclarations d'activité criminelle et le nombre de condamnations. Néanmoins, il faut faire attention à l'interprétation de cette corrélation. Très peu de crimes liés à la drogue sont assujettis à la justice. Certains criminels très actifs et très compétents ne sont pas nécessairement condamnés.

Roland Simon
Vous nous avez donné des chiffres assez impressionnants sur le suivi à cinq ans. On voit généralement un retour après une certaine période de temps, mais il y existe une corrélation négative entre l'âge et l'activité criminelle. Cette diminution radicale des chiffres au bout de cinq ans pourrait-elle être due à l'effet de l'âge ?

Michael Gossop
Je ne pense pas que la réduction de la consommation de substances et du crime soit suffisamment marquée pour être attribuée uniquement à l'effet de l'âge. Les données générales sur la réduction de la criminalité avec l'âge montrent que celle-ci est très progressive. On constate une réduction très marquée, même à un an, qui augmente à cinq ans. Il est possible que les résultats reflètent en partie le vieillissement de la population. Cette question n'a pas été beaucoup étudiée, mais il faut souligner que la trajectoire de l'addiction ressemble à celle du crime, dans le sens où il s'agit d'une activité avant tout de jeunes hommes, avec un pic entre 20 et 30 ans, et une baisse progressive. Les praticiens estiment qu'il est beaucoup plus facile de traiter des personnes dépendantes plus âgées car elles ont des problèmes de santé plus importants. Certains comportements sont amusants à 20 ans, mais deviennent un fardeau avec l'âge. La question du vieillissement est intéressante, mais je pense que nos résultats sont plus prononcés que ce que pourrait expliquer la courbe des âges.

Patricia Carrieri
Vous avez dit que très peu de crimes sont commis par les personnes dépendantes de substances. Jusqu'à quel point la méthadone agit-elle sur cette population ? Il faut d'autres options de traitement pour ces personnes dépendantes de l'héroïne, mais on dit souvent que les autres traitements coûtent cher. Quelle est votre opinion sur l'efficacité de la méthadone ?

Michael Gossop
Le sous-groupe le plus actif en termes de criminalité a aussi démontré la plus grande réduction de la criminalité quand il a été traité avec de la méthadone. L'aspect économique est essentiel car, d'un point de vue politique, ces personnes engendrent des coûts sociaux qui gênent les politiciens, la police et les citoyens. En termes d'efficacité et de coût, la réduction du crime uniquement dans ce sous-groupe milite en faveur de cet investissement. Quelques études économiques ont permis d'évaluer le coût et l'impact de ces programmes. Quel que soit le coût du traitement, les économies qu'il engendre sont tout à fait intéressantes pour la

société. Cette étude a eu un fort impact sur les politiciens et a conduit le nouveau gouvernement travailliste à s'investir dans ces programmes.

• Risque de mortalité par overdose pendant et après le suivi d'un traitement de substitution : résultats de l'étude de cohorte nationale et multi-sites prospective VEdeTTE

Patrizia Schifano, Département d'Epidémiologie, Rome - Italie

Je vais vous présenter les résultats d'une étude de cohorte prospective multi sites et nationale en Italie entre 1998 et 2000. Lors de cette présentation, j'aborderai trois grandes questions. D'une part, jusqu'à quel point les traitements spécifiques sont-ils efficaces en termes de protection, et ont-ils une influence sur les overdoses, notamment d'héroïne. D'autre part, que se passe-t-il après que les personnes abandonnent le traitement, soit avant terme, soit à son terme. Les risques de décès étant élevés après la sortie de prison et l'arrêt de la drogue. Enfin, nous allons voir si nos données soutiennent l'hypothèse selon laquelle la mortalité est plus élevée chez les utilisateurs de drogue qui ont complété leur traitement de désintoxication et de réhabilitation, par rapport à ceux qui quittent les programmes avant terme.

L'objectif de cette étude, appelée VEdeTTE, multicentrique, nationale, prospective et longitudinale, était d'évaluer l'efficacité du traitement dans les centres publics de traitement pour prévenir les overdoses et la mortalité parmi les utilisateurs d'héroïne. La population cible était les utilisateurs d'héroïne en quête de traitements, ayant plus de 18 ans, provenant de 115 centres. Un centre de traitement sur cinq sur le territoire a été impliqué dans cette étude. Nous avons recruté 10 454 sujets entre octobre 1998 et mars 2000. Le suivi a duré jusqu'à fin 2001. Suivi cela signifie que tous les traitements reçus par ces patients ont été enregistrés.

Les points forts de cette étude sont la taille de la cohorte et un certain nombre d'éléments que nous avons pu enregistrer sur tous les traitements. Nous avions 10 208 personnes-années en traitement pendant la période d'étude, et 2 914 personnes-années hors traitement. Le temps moyen de suivi pour chaque sujet était d'un an et demi, soit 547 jours. La cohorte était composée majoritairement d'hommes, soit plus de 80% ; l'âge moyen était de 30 ans ; et 41% avaient déjà vécu des épisodes d'overdose et de surdose.

Ce tableau montre les différentes catégories de traitement pendant l'étude. La désintoxication par méthadone, par d'autres moyens pharmacologiques, des antagonistes aux opiacées, et par la psychothérapie réalisée de manière autonome et non en fonction des autres traitements. La deuxième colonne indique le nombre de sujets ayant reçu au moins un de ces traitements, et le nombre moyen de chaque type de traitement reçu par les personnes au sein de la cohorte.

Sur les dix-huit mois de l'étude, nous avons observé cent décès, soit 37 pendant la période de traitement et 63 en dehors de la période de traitement. Nous avons calculé le risque de mortalité par toutes causes confondues de la population utilisatrice d'héroïne, et comparé avec les utilisateurs au sein de la cohorte. Le taux de mortalité des utilisateurs d'héroïne est quatre fois supérieur à celui de la population italienne en général pendant le traitement, et vingt et une fois supérieur à celui de la population italienne en général hors traitement. Sur le total des décès, 41 étaient dus à une overdose.

Ce tableau compare le taux de mortalité des personnes en traitement et de celles hors traitement. Il se limite uniquement aux overdoses. Cette comparaison concerne les différents traitements. Dix personnes sont décédées en traitement, et trente et une hors traitement. Le taux de mortalité durant le traitement est d'environ 0,1%, soit un sur mille. Le taux de mortalité hors traitement est 1,1%, soit dix sur mille. Suivre un traitement est donc hautement protecteur, et le risque d'overdose est dix fois moins élevé. Pour chaque traitement, on peut observer un effet protecteur. Le risque de mort par overdose est onze fois plus élevé en dehors

du traitement. Dans le premier mois hors traitement, le risque de mortalité est vingt-sept fois supérieur que pendant le traitement, et ce risque diminue fortement à partir du deuxième mois, et au-delà après traitement, devenant sept fois plus élevé par rapport à la période de traitement.

Nous avons essayé d'illustrer les différents taux de mortalité en cours de traitement et à différentes périodes suivant le traitement, en prenant l'exemple d'une personne dépendante à l'héroïne qui suivait une courte période de traitement puis sortait du traitement. Lorsque la période de traitement est très courte, elle ne compense pas le risque qui existe immédiatement à la sortie du traitement. L'augmentation du risque survenant immédiatement après le traitement pose la question de l'intérêt de suivre un traitement à court terme. Nous avons également essayé de comparer les caractéristiques des personnes décédées après différents types de traitement. Nous avons pu observer que les personnes qui quittent un traitement de maintenance ou un traitement en communauté thérapeutique sont celles qui abandonnent le traitement ; alors que celles qui avaient arrêté le traitement de détoxification de méthadone avaient complété le traitement.

Un des points forts de notre étude est le nombre de personnes en cours de traitement. La limite de l'étude est d'avoir pris des patients choisis à un moment X qui représentent les utilisateurs d'héroïne qui cherchent un traitement, mais ce n'est pas représentatif de toutes les personnes dépendantes à l'héroïne. Il est encourageant de constater que le taux de mortalité des personnes qui ne sont pas en traitement peut se comparer à d'autres résultats de la littérature au niveau national et international. Le suivi des participants qui ont arrêté le traitement est moins bon que le suivi de ceux qui sont en traitement. Nous n'avons pas la possibilité de suivre le risque d'overdose suite au traitement, et nous devons vérifier l'hypothèse d'une overdose suite à une thérapie à court terme par rapport à ceux qui n'ont pas suivi de thérapie.

En résumé, le risque de mortalité des utilisateurs d'héroïne est réduit suite à différents traitements. Le traitement de maintenance a un effet protecteur sur les utilisateurs et nous avons la preuve que cet effet protecteur s'étend à d'autres traitements. Nous avons pu démontrer que le risque de décès est plus élevé pendant la période qui suit l'arrêt du traitement, et que les décès par overdoses sont plus probables parmi les personnes qui terminent la détoxification. Les thérapies à court terme risquent de poser plus de problème en termes d'interprétation et d'implication des résultats de notre étude. Nous avons pu confirmer que les utilisateurs d'héroïne courent un risque substantiel de décès plus élevé que la population générale, que les thérapies destinées à traiter ces personnes ont un effet protecteur, réduisent les injections, entraînent une perte de tolérance qui augmente le risque d'overdose si le patient rechute. Mais d'autres caractéristiques ou circonstances peuvent également jouer chez les personnes qui ont tendance à rechuter après traitement et qui encourent un risque plus élevé de décès immédiatement après le traitement.

Nous avons également constaté que les traitements de détoxification à court terme réduisent la tolérance aux opiacées, et des rechutes ont souvent lieu. Un suivi des personnes qui ont complété une période de traitement est donc recommandé. Nous pensons que d'autres études relatives aux traitements à court terme par rapport aux bénéfices et aux conséquences néfastes éventuelles doivent être prises en considération.

Débats avec la salle

Patricia Carrieri
Votre étude est très impressionnante. Le détoxification par sevrage n'est pas une bonne méthode, surtout si on regarde le taux de mortalité. On en trouve les preuves dans la littérature, mais l'effet du sevrage n'avait pas encore été confirmé, comme l'a fait votre étude. Quelle implication politique ont ces résultats en Italie ou dans d'autres pays européens ?

Patrizia Schifano
Ils sont très significatifs aux Etats-Unis, par exemple, où le sevrage se fait de façon très courante. Peut-être est-il temps de modifier les méthodes utilisées. Ces résultats ne doivent pas fournir de réponse trop radicale sur le sevrage et sur la plus grande probabilité de risques des traitements à court terme, car l'étude n'a pas été conçue pour cela. Mais il semblerait que les résultats de l'étude aillent malgré tout dans le sens de cette hypothèse. Je suis spécialisée en statistiques et j'ignore quelles sont les implications politiques en Italie. Je pense que ce type de résultats devrait être pris en compte car en Italie, on a plus tendance à proposer un sevrage à la méthadone qu'une maintenance à la méthadone. Lorsqu'un traitement est étiqueté comme traitement de maintenance à la méthadone, il ne dure pas assez longtemps pour être vraiment considéré comme une thérapie de maintenance. Dans près de 40% des traitements à la méthadone prescrits, le dosage moyen de méthadone était 40 mmg par jour, ce qui est nettement inférieur à la dose recommandée qui est de 60 mmg. Il faudrait d'autres résultats pour démontrer la nécessité d'un dosage supérieur de méthadone, mais les preuves sur l'efficacité de ce traitement ne sont pas encore suffisantes.

Dominique Vuillaume
Je souhaite revenir sur l'effet protecteur à l'intérieur du traitement car votre étude montre bien que tous les traitements ont un effet protecteur pour la mortalité par surdose. Nous Français avons assez peu de patients sous méthadone relativement aux patients traités par la buprénorphine au dosage notamment dans le cadre de la médecine de ville. L'une de vos diapositives montre que la réduction de la mortalité pour les traitements pharmacologiques autres était moins élevée, et je suppose que cela inclut les personnes traitées par la buprénorphine au dosage. J'ignore quel est le degré de diffusion de ce traitement par buprénorphine au dosage en Italie, mais quel commentaire pouvez-vous faire de cet effet un peu moins protecteur que pour les traitements à la méthadone dans le contexte italien ?

Patrizia Schifano
J'ignore quel est le pourcentage des personnes traitées à la BHD, mais dans cette catégorie des autres traitements pharmacologiques, il y a la natrexone et des neuroleptiques symptomatiques, qui ne font pas partie des traitements les plus couramment utilisés. La raison principale de ce faible taux d'utilisation est le fait que nous n'avons pas eu la possibilité d'expérimenter ce type de traitement, et le nombre de personnes observées pour cette catégorie était très réduit. Ces résultats ne peuvent donc être considérés comme très représentatifs.

De la salle
Avez-vous connaissance de programmes de prévention permettant ou tentant de réduire le risque de décès après le traitement ?

Patrizia Schifano
Je n'ai pas connaissance de tels programmes de prévention. Cette étude révèle un réel besoin de suivi des utilisateurs de drogue qui terminent le traitement.

• Bénéfices des traitements de substitution pour les patients infectés par les virus du Sida : résultats de l'étude de cohorte MANIF

Patricia Carrieri, INSERM U 379, Marseille - France
Je vais vous parler des bénéfices des traitements de substitution aux opiacés dans la population des patients affectés par le VIH, et des résultats que la cohorte MANIF 2000 a permis d'obtenir sur l'évaluation des traitements de substitution et l'accès aux multi thérapies. Ma présentation va s'articuler autour de trois volets. D'une part, les principaux résultats obtenus par la cohorte MANIF. D'autre part, une étude publiée sur l'impact des traitements de substitution sur l'observance. Enfin, des résultats plus récents sur l'impact des traitements de substitution sur les effets secondaires liées aux multi thérapies.
Je vous rappelle que les traitements de substitution ont été introduits en France avec un retard considérable par rapport à d'autres pays. En fait, ils l'ont été pour lutter contre une épidémie du VIH chez les usagers de drogue qui affichaient un taux de prévalence d'environ 40%. Les traitements ont donc été introduits autour de 1995 et 1996, avec la diffusion de la méthadone. La France a surtout tenté de diffuser rapidement ces traitements, en particulier la buprénorphine au dosage, à travers la médecine de ville. Ce qui a permis d'obtenir des couvertures de la population des usagers de drogue autour de 70%.
Parallèlement, durant la même période, nous avons pu observer la diffusion de multi thérapies pour le VIH, qui ont totalement révolutionné l'évolution du VIH en permettant de diminuer la mortalité de façon impressionnante et de transformer le VIH en pathologie chronique. Il est important de savoir que même si ces traitements ont permis de changer l'histoire de la maladie, ils ont aussi soulevé de nouvelles problématiques en matière d'observance, c'est-à-dire la nécessité de suivre parfaitement ces traitements pour leur efficacité même, mais également pour les effets secondaires qui les accompagnent.
La cohorte MANIF 2000 se situe dans ce contexte. Elle a été initiée entre 1995 et 1996 et a constitué une réelle opportunité d'étudier les effets des traitements de substitution et des multi thérapies selon plusieurs critères. J'ai retenu trois critères de jugement. Les critères liés à la dépendance aux drogues ; les critères liés aux comportements à risque de transmission du VIH. Enfin, les critères liés à l'efficacité, donc aux multi thérapies. Je vais surtout me focaliser sur cette dernière partie pour évaluer l'impact de la méthadone et de la buprénorphine sur l'observance aux multi thérapies, et les effets secondaires, c'est-à-dire l'expérience des patients avec la prise en charge à travers les multi thérapies.
La cohorte MANIF a fourni plusieurs types de résultats. Le premier résultat, qui a été confirmé par d'autres études, est que l'accès aux multi thérapies facilite l'arrêt de l'injection. On a pu observer que l'arrêt de l'injection entraîne une diminution de tout comportement addictif, et ceci est lié à l'accès aux multi thérapies. Nous avons travaillé sur une sous cohorte de patients infectés par le VIH et recevant de la buprénorphine au dosage. Nous avons pu observer une diminution de la prévalence de l'utilisation d'héroïne et de l'injection tout au long de la cohorte, mais également un problème d'injection de buprénorphine chez certains patients, qui étaient caractérisés par une dépression ou des symptômes dépressifs, l'utilisation de cocaïne, et une consommation élevée d'alcool. Ce qui montre l'importance de la prise en charge globale dans certaines populations plus difficiles. Nous avons également pu montrer que les usagers de drogue sous traitement de substitution et qui ont arrêté les injections, ont une qualité de vie comparable aux patients abstinents de l'injection.

En ce qui concerne les critères de jugement liés au risque de transmission du VIH, nous avons publié deux papiers. Le premier papier a permis de mettre en évidence que les traitements de substitution sont associés à un moindre risque d'échange de seringues, mais ceci est uniquement vrai pour les usagers les plus âgés, de plus de 30 ans. D'autre part, les traitements de substitution ont un impact sur les comportements à risque sexuels. Le second papier, qui concernait les populations co-traitées pour la dépendance et les multi thérapies, montrait que les patients recevant de la buprénorphine avaient des niveaux d'observance comparables aux patients abstinents. Ce qui a montré l'importance de mettre des patients VIH sous traitement de substitution.
La question est de savoir jusqu'à quel point la buprénorphine et la méthadone permettent d'améliorer l'observance aux multi thérapies, et quelles sont les conditions qui permettent d'assurer l'observance aux multi thérapies chez les patients qui reçoivent les traitements de substitution.
La cohorte MANIF 2000 a recruté des patients infectés par le VIH sur plusieurs sites, à savoir Avignon, Marseille, Nice, l'Ile-de-France, sur un total de douze hôpitaux. L'histoire de cette cohorte est assez singulière. Elle avait d'abord été mise en place pour étudier l'impact de l'usage de drogue sur la progression du VIH, mais ayant été initiée en 1995-1996, elle s'est positionnée dans un contexte historique d'innovation thérapeutique, d'introduction des traitements de substitution et des multi thérapies. Du coup, les objectifs de cette cohorte ont rapidement changé, et nous avons pu étudier l'impact de ces innovations thérapeutiques chez des patients VIH.
Entre 1995 et 1996, nous avons recruté 467 patients présentant une dépression modérée, avec des CD4 supérieurs à 300, qui étaient suivis tous les six mois dans la cohorte. En ce qui concerne la collecte de données, nous avions trois types de sources. Un questionnaire standardisé permettait de recueillir des données cliniques, biologiques, et sur la prise en charge des patients. Une interview en face à face collectait des données psychosociales, permettait d'obtenir des données sur l'observance aux multi thérapies et sur l'expérience du patient face au dépistage VIH et à la prise en charge, donc les effets secondaires. Enfin, nous avons utilisé des auto-questionnaires pour obtenir des dates sur les comportements addictifs en général, les comportements à risque, l'utilisation de produits prescrits et non prescrits comme les psychotropes, l'accès aux traitements de substitution, et la qualité de vie, incluant les symptômes dépressifs.
Nous sommes donc partis avec les 467 patients recrutés dans la cohorte, et nous avons sélectionné pour notre analyse 276 patients qui recevaient des multi thérapies et avaient au moins une mesure d'observance pendant le suivi de la cohorte. Ce qui correspond à environ 1 558 visites avec des données complètes d'observance. Nous avons travaillé sur les visites plutôt que sur les patients. La question était de savoir comment définir des profils de consommation, d'injection, et en même temps de traitements de substitution. Tout au long de la cohorte, nous avions un groupe stabilisé, qui avait arrêté l'injection et toute consommation de produit opioïde, que nous avons considéré comme un groupe de référence. Il s'agissait de 102 patients abstinents de l'injection, qui avaient été contaminés longtemps auparavant, c'est-à-dire des ex-usagers de drogue.
A chaque visite, nous avons ensuite défini plusieurs catégories qui combinaient les traitements de substitution et l'injection. Nous avions une catégorie de patients injecteurs et qui n'avaient pas de traitement de substitution ; une catégorie de patients qui recevaient un traitement de substitution, méthadone ou buprénorphine, mais qui persistaient et déclaraient s'être injectés dans les six mois précédents ; une catégorie de patients qui déclaraient n'avoir pas injecté sous traitement de substitution ; et enfin une catégorie de patients sans traitement de substitution et non injecteurs, ce qui correspond à 319 visites. Ceux-ci ne font pas partie du groupe d'abstinents, mais ils arrêtent sporadiquement le traitement de substitution, ou

l’injection, ou les deux. Ce sont donc des patients dont le comportement varie au cours du temps, mais qui sont probablement plus près de l’arrêt de l’injection et de la consommation des produits opioïdes.
Nous avons étudié les facteurs associés à la non observance. Pour ce faire, nous avons utilisé un modèle logistique basé sur les équations d’évaluation généralisées, qui permet d’analyser les facteurs associés à notre critère de jugement à chaque visite tout en tenant compte de la corrélation existante entre les mesures répétées sur chaque sujet. Cela ne permet pas d’apprécier des évolutions longitudinales, mais notre objectif était de décrire les facteurs associés à l’observance. Pour considérer le variable éligible à intégrer dans le modèle final, nous avons utilisé un seuil de 0,25.
La moyenne d’âge des 276 patients est de 35 ans. Cette population est majoritairement constituée d’hommes, dont un quart possède un diplôme post-bac, un tiers occupe un emploi, et 40% présentent des symptômes dépressifs. En ce qui concerne le VIH, il est intéressant de noter qu’il s’agit de patients qui restent avec une immunodépression modérée, avec une moyenne de 400 CD4. Et pendant le suivi, trois patients ont séroconverti au stade Sida. 34% des patients ont une charge virale indétectable.
J’ai listé les variables associés à la non observance aux multi thérapies. Nous retrouvons la variable qui combine l’exposition aux traitements de substitution et l’injection. Nous avons ensuite des déterminants connus de la non observance, tels que les symptômes dépressifs, la consommation de cocaïne, l’incarcération ou le nombre d’effets secondaires. L’âge, qui est un déterminant classique de la non observance, n’a pas été retrouvé ici, probablement parce que les patients étaient assez homogènes. Je précise que des comportements de non observance ont été observés en 650 visites, soit environ 40% de toutes les visites prises en compte, mais cela concerne environ 80 patients, c'est-à-dire que 80 patients ont eu au moins une fois un comportement de non observance pendant le suivi. Or, la non observance est très risquée pour des patients VIH.
Nous avons retrouvé des facteurs connus associés à la non observance, comme la consommation élevée d’alcool, les symptômes dépressifs, et le nombre d’effets secondaires ressentis par les patients, mais les patients qui déclaraient n’avoir pas injecté et recevoir un traitement de substitution à la buprénorphine ou à la méthadone montraient une observance comparable aux patients abstinents. A noter également un effet linéaire sur la combinaison injection/traitement de substitution, c'est-à-dire que l’observance diminue de façon linéaire à travers les catégories, les abstinents, les personnes recevant un traitement de substitution qui n’injectent pas, les personnes recevant un traitement de substitution qui injectent et les personnes qui injectent sans traitement de substitution. Il y a donc un effet du traitement de substitution, même chez les patients non stabilisés.
Le résultat additionnel est intéressant. Nous avons regardé la charge virale indétectable, qui est le critère majeur d’efficacité des multi thérapies, et nous avons mis en évidence une relation entre la durée des traitements de substitution sans injection et la charge virale indétectable. C'est-à-dire que le risque d’avoir une charge virale indétectable augmente de 2% pour chaque mois supplémentaire de traitement de substitution sans injection.
En conclusion de cette première étude, nous pouvons noter que la stabilisation pendant les traitements de substitution est associée à l’observance. La durée sans injection est également importante, mais même si les patients injectent sous substitution, ils sont quand même plus observants que les personnes ne recevant pas de traitement de substitution. Les résultats confirment l’impact négatif de la surconsommation d’alcool, de la dépression et des effets secondaires ressentis par les patients. Si on pense surtout aux pays touchés par l’épidémie du VIH et qui ne bénéficient pas encore de traitement de substitution, nous pouvons dire que les traitements de substitution peuvent devenir un point d’entrée pour commencer les multi

thérapies car ils permettent d'assurer une observance et une réponse virologique soutenue chez les patients VIH dépendants aux opiacés.
Je vais maintenant évoquer l'analyse plus récente, qui n'est pas encore publiée, c'est-à-dire dans quelle mesure la buprénorphine et la méthadone permettent de diminuer l'impact des effets secondaires ressentis par les patients. Nous nous sommes intéressés aux effets secondaires pour plusieurs raisons. D'une part, c'est une des principales composantes de la qualité de vie des patients traités. D'autre part, c'est un déterminant de la non observance. Nous avons regardé comment l'impact de ces effets secondaires peut être réduit.
Nous avons utilisé une méthode complexe, issue de l'économétrie et faisant partie des modèles de sélection, qui ont été élaborés pour la première fois par le prix Nobel Heckman. Il s'agit d'une modélisation en deux étapes. Nous souhaitions faire une comparaison entre méthadone et buprénorphine. Nous avons d'abord sélectionné les patients qui recevaient de la méthadone et de la buprénorphine pendant le traitement HAART, donc pendant la multi thérapie. En France, recevoir de la méthadone ou de la buprénorphine n'est pas aléatoire, et nous avons donc essayé d'étudier les facteurs associés au fait de recevoir de la buprénorphine ou de la méthadone, ce qui a constitué le modèle de première étape qui a ensuite permis d'ajuster pour la non assignation aléatoire de la buprénorphine et de la méthadone.
Ce premier modèle permet d'identifier des déterminants pour recevoir de la méthadone ou de la buprénorphine et de corriger le deuxième modèle qui étudie les facteurs associés au nombre d'effets secondaires ressentis. Nous avons ensuite souhaité évaluer l'impact de la méthadone et de la buprénorphine sur la toxicité perçue par les patients et sur la non assignation aléatoire des traitements buprénorphine et méthadone. Le modèle de seconde étape a également utilisé une méthode d'équations d'évaluation généralisées de toutes les visites sous méthadone et buprénorphine. Nous avons eu 106 patients, qui correspondent à 342 visites.
Dans la première étape, nous avons trouvé des facteurs associés au fait de recevoir la méthadone ou la buprénorphine, et nous avons mis en évidence que le fait de ne pas avoir d'emploi, de consommer plus de quatre verres d'alcool par jour, de consommer de la cocaïne, et de fumer plus de vingt cigarettes par jour, caractérise les patients sous méthadone. Ce résultat a été utilisé dans le modèle de la seconde étape pour étudier les facteurs associés à la toxicité perçue, donc au nombre d'effets secondaires ressentis par les patients. Après ajustement d'autres variables, nous avons pu mettre en évidence que les patients recevant de la méthadone montraient un nombre inférieur d'effets secondaires que les patients recevant de la buprénorphine. Sans doute du fait des propriétés de la méthadone, ayant un effet plus analgésique, sachant que certains effets secondaires sont douloureux. Ces résultats persistent quand on ajuste pour les symptômes dépressifs, l'emploi, l'âge, la consommation d'anxiolytiques, et l'expérience du syndrome de manque.
En conclusion de cette dernière analyse, les patients qui reçoivent de la méthadone pendant le traitement avec multi thérapie semblent percevoir les effets secondaires de façon moindre. Nous ne travaillons pas sur un échantillon randomisé, mais nous avons tout de même besoin d'autres recherches pour confirmer ce résultat. Je pense que les futures recherches pour les patients VIH dépendants aux opiacés devront s'attacher à identifier les meilleures combinaisons thérapeutiques de multi thérapie et de traitement de substitution capables de maximiser l'efficacité des traitements par multi thérapie, tout en minimisant l'impact de la toxicité perçue et les interactions médicamenteuses.
Je tiens à remercier l'Agence nationale de Recherche pour le Sida, Sidaction et le Conseil régional des Bouches-du-Rhône qui ont financé cette cohorte, ainsi que le groupe de travail MANIF, qui est toujours très actif et enthousiaste pour travailler sur de nouvelles analyses de cette cohorte, mais surtout les patients qui ont accepté de participer à cette cohorte, et de répondre aux autres questionnaires.

Yolande Obadia
Je vais demander à Michael Gossop et Patricia Schifano de nous rejoindre pour une discussion plus générale.

Débats avec la salle

Intervenant
Parmi les variables de confusion, notamment en ce qui concerne la buprénorphine, le dosage a-t-il été pris en compte ?

Patricia Carrieri
Les patients ont été recrutés à travers les hôpitaux pour le VIH, et il était donc très difficile d'obtenir des informations détaillées sur le dosage, ce qui aurait été extrêmement intéressant. Mais la cohorte n'avait pas été planifiée pour cela. En même temps, la plupart des cohortes en France sur la buprénorphine sont faites à travers la médecine de ville et une fois que les patients sont sortis, on ne sait plus rien d'eux, alors qu'ici nous avons pu connaître le devenir des patients une fois qu'ils avaient arrêté la buprénorphine, ce qui est un avantage.

Intervenant
La question des dosages avec la buprénorphine est assez importante car cela peut expliquer pourquoi on n'obtient pas les effets attendus. Dans les comparaisons avec les méthadones qui sont généralement mieux dosées, ce peut être un biais.

Patricia Carrieri
Je rappelle aussi qu'en France nous avons les dosages les plus bas de buprénorphine, ce qui explique en partie les comportements d'injection. A l'étranger, les dosages atteignent 32 mmg par jour sans problème, ce qui n'est pas encore le cas en France.

Dominique Vuillaume
Sur tes derniers résultats, qui sont tout à fait stimulants intellectuellement, tu as noté que dans le groupe sous méthadone, il s'agit globalement de personnes qui sont à des stades de dépendance et de poly addiction plus importants que celles sous buprénorphine, qu'il y a plus de chômeurs, et que leur niveau d'études est généralement plus faible. Or, nous savons par ailleurs que le rapport à la douleur, à l'inconfort physique est aussi socialement déterminé. Généralement, c'est plutôt dans les classes moyennes et supérieures que le souci du corps est plus important et que le rapport à la douleur est peut-être plus immédiat, ou qu'il y a une plus grande sensibilité à la souffrance physique. Pour en revenir à la perception par les personnes dans la cohorte MANIF de l'inconfort lié aux multi thérapies, aux trithérapies pour le VIH, n'est-ce pas une interprétation possible du fait que ceux qui sont sous buprénorphine ont tendance à percevoir de façon plus aiguë certains inconforts liés aux trithérapies que ceux qui sont sous méthadone ?

Patricia Carrieri
C'est possible, mais il faut dire que nous avons ajusté du fait du manque de randomisation, et nous avons donc un biais de sélection chez les patients sous méthadone ou sous buprénorphine. Comme je l'ai dit, il faut d'autres études pour mettre en évidence les résultats. Un élément me semble très important, surtout pour les patients multi traités, c'est la

perception de la douleur, car nous savons que les usagers de drogue reçoivent moins d'analgésique pour le traitement de la douleur du fait du risque d'addiction.

Intervenant
Je souhaitais dire à M. Gossop que la délivrance de la substitution en France s'accompagne aussi d'une baisse de la criminalité, puisqu'une diminution très importante des interpellations pour usage et revente d'héroïne est constatée sur plusieurs années. C'est du suivi transversal répété et non des cohortes, ce n'est donc pas quantifié. Ce pourrait être très utile de disposer d'informations de ce type pour convaincre définitivement du fait que cela n'a pas qu'un effet sur la santé, mais soulage aussi un peu le coût social au sens large du terme, lié à l'usage de drogue.

Yolande Obadia
Je pense que l'épidémie à VIH a été un des déclencheurs majeurs de l'arrivée massive en France de buprénorphine. L'intensification des traitements par buprénorphine, notamment par le biais de la médecine générale, nous a permis d'observer de façon indirecte des indicateurs comme la baisse massive des overdoses et la baisse des actes criminels. Votre cohorte montre bien la différence entre la baisse de certains actes dits criminels, mineurs ou moyens, et celle toujours un peu stabilisée autour de la criminalité plus sérieuse. Ce partage des différents délits mérite d'être mieux appréhendé, mais peut-être n'a-t-on pas les moyens de le faire en France. Je trouve intéressant que soient relancés aujourd'hui en France des programmes méthadone alors qu'ils étaient jusqu'alors pris en charge de façon un peu confidentielle. Il semble qu'une population non négligeable de patients usagers a encore besoin d'une diversification des traitements de la substitution. Du coup, on se retrouve face à l'instauration de programmes méthadone avec la difficulté de ne pas avoir de point zéro, en matière d'overdoses par méthadone. Nous allons donc être dans une situation un peu complexe pour étudier la nécessaire diversification des traitements de substitution en France, ce qui va nous obliger à être très pragmatiques et à mettre en place des recueils de données spécifiques à chaque nouveau traitement de substitution pour aider à la mise en place de ces programmes.
Je remercie nos orateurs.

Session 5

Quelle prise en charge pour les jeunes consommateurs intensifs de cannabis ?

Michel Reynaud, Président de séance et modérateur, Département de psychiatrie et d'addictologie, Hôpital Paul Brousse, Villejuif - France
Cette session réunira des cliniciens autour de la problématique du cannabis, qui est le deuxième produit le plus consommé au monde. Nous en connaissons maintenant les dangers, le risque addictogène et les complications. Nous savons aussi que c'est devenu un produit de consommation courante et un élément de la culture des jeunes, ce qui met en valeur la complexité des politiques publiques à mener. Nous n'avons pas à rentrer dans cette évaluation des politiques publiques, mais nous allons plutôt parler aujourd'hui de la nécessité de traiter les jeunes consommateurs en difficulté. Nous connaissons la clinique de la dépendance, nous en connaissons les complications. L'autre point qui fait consensus est que pour s'occuper des jeunes et pour être efficace, il faut s'occuper de la famille. La recherche qui va nous être présentée s'appuie sur un protocole d'origine américaine, et nous espérons que dans le cadre

d'une recherche translationnelle, elle pourra être utilisée dans la pratique ; sachant que la France et la MILDT a beaucoup misé sur ce travail de recherche coopératif européen et international.
En France, ce travail est animé par Olivier Phan, psychiatre, addictologue, un des grands spécialistes du cannabis chez les jeunes, travaillant en centre Emergence, rattaché à l'Institut mutualiste Montsouris au service de psychiatrie du jeune et de l'adolescent. En Allemagne, il et mené par Andreas Gantner, psychologue psychothérapeute, qui dirige un centre d'addictologie spécialisé dans le cannabis à Berlin.

Communications

• Présentation du protocole de l'étude clinique multicentrique européenne « INCANT study » et des premières données

Olivier Phan, Institut Mutualiste Montsouris et Unité INSERM U. 669, Paris - France
Je souhaite remercier la MILDT de m'avoir donné l'opportunité de mener ce projet et de vous le présenter. Notre présentation avait deux impératifs. Le premier est de défendre la diversité des langues européennes, et parallèlement la nécessité de se faire comprendre. Nous ferons la présentation en trois parties et en trois langues. Je commencerai par vous décrire le protocole de recherche et vous présenter, dans la belle langue de Molière, ce que, diantre, nous sommes venus faire dans cette galère.
La seconde partie sera présentée par Andreas Gartner. Il vous parlera de MDFT dans la langue magnifique et exceptionnelle de Goethe. Je suis certain qu'il joindra bien la cour, mais sans tuer l'enfant. Les Allemands comprendront.
Cette étude multicentrique inclut plusieurs pays, plusieurs équipes, à savoir la Belgique avec Michel Brugman (??) à Bruxelles, la Fondation Phénix de Genève, le Centre Parnassien de la Hague ; sachant que la Hollande est le promoteur principal du projet. Et enfin, le centre allemand de thérapie (inaudible 6.04) et le centre français Emergence.
Pourquoi cet essai multicentrique et multipays ? C'est particulièrement intéressant pour une thérapie de savoir comment elle va se développer dans des centres différents et dans des pays différents. Dans la clinique, il y a la façon dont on fait la clinique, il y a la façon dont on la pense, il y a la façon dont on va l'enseigner, et enfin la façon dont on va la transmettre. Ce processus est extrêmement important. Si la thérapie n'est pas solide, si ses fondements ne sont pas solides, elle va totalement éclater. Le modèle thérapeutique qui a été choisi est le modèle américain qui, justement, avait déjà franchi toutes ces étapes que je viens de citer, et qui a montré ainsi sa solidité et sa faculté à pouvoir être adapté dans le non soi, c'est-à-dire dans un centre qui n'est pas forcément celui qui a été à l'origine de la thérapie. Les études réalisées à partir de cette méthode MDFT ont montré l'efficacité et la possibilité d'adaptation.
Au départ, il s'agissait du Cannabis Action Research Plan, qui a associé plusieurs pays européens afin de promouvoir des thérapies nouvelles, d'une part, et la recherche dans le domaine clinique, d'autre part. Il fut donc décidé de mettre en place un essai clinique randomisé sur la psychothérapie. Cela a parfois été difficile. La méthode à tester est le donc le MDFT, pour Multi Dimensional Family Therapy, qu'Andreas vous décrira tout à l'heure.
Il y a d'abord eu deux phases. La première est la phase de faisabilité ou phase pilote, durant laquelle nous avons essayé de voir quelles étaient les modalités possibles de la mise en place d'un essai clinique randomisé dans les cinq pays européens. Dans ce cadre, vingt-cinq patients ont été inclus, suivis, et cinq superviseurs ainsi que nombre de thérapeutes ont été formés à cette méthode afin de pouvoir réaliser l'essai principal.

Les résultats de cette étude pilote ont montré qu'il y avait peu d'adaptation nécessaire du modèle, qu'il était parfaitement intégré par les thérapeutes et qu'au niveau du public, il existait de grandes similitudes entre les différents adolescents. Dans cette phase pilote, il a fallu changé les habitudes des thérapeutes. Dans le protocole, le thérapeute ne reste pas que dans son cabinet, il va aussi sur le terrain. C'est donc un changement de culture qui a été extrêmement intéressant. C'est parce que les thérapeutes ont changé de culture qu'ils ont pu comprendre les difficultés de changement, ce qui a eu un impact dans la possibilité des thérapeutes à faire changer leurs propres patients. La principale étude a débuté en novembre 2006, et nous avons inclus à l'heure actuelle 360 patients dans les cinq pays européens.
L'hypothèse de départ que nous souhaitions tester est que le modèle MDFT réduit considérablement et de façon significativement plus élevée la consommation de cannabis par rapport au groupe contrôle. Cette hypothèse est réductrice puisqu'on s'intéresse à la consommation de cannabis, mais je crois qu'elle est essentielle pour pouvoir se focaliser sur l'étude, sur un point restreint mais précis, sans quoi la recherche n'aurait pu avoir lieu. Si nous nous étions intéressés au mal être de l'adolescent, nous serions tombés dans des généralités et des banalités. En restreignant le champ d'observation, on arrive à mieux étudier un phénomène.
La seconde hypothèse est que pour nous l'arrêt du cannabis n'est pas l'objectif en soi ; l'objectif étant le mieux être. Mais nous estimons qu'un des chemins pour arriver à ce mieux être est la réduction du cannabis. Et nous espérons que la réduction de la consommation de cannabis s'accompagne aussi d'une amélioration du mieux être.
Le deuxième point est qu'en est-il après la thérapie, c'est-à-dire après les six mois de thérapie et les six mois de suivi ? Que se passe-t-il à la fin du suivi ? Y a-t-il arrêt de consommation de cannabis d'un côté, pour reprise de l'alcool de l'autre ? Il nous a paru important de faire le suivi aussi à douze mois.
Nous allons nous intéresser non seulement à la consommation de cannabis, mais aux autres signes, comme la dépression, les autres co-morbidités, le fonctionnement familial, les performances scolaires. Autre hypothèse retenue, l'acceptabilité, c'est-à-dire la satisfaction des patients et des parents. L'engagement dans la thérapie va être un facteur important dans sa réussite. En ce qui concerne les critères d'inclusion, nous nous sommes limités aux adolescents âgés entre 13 et 18 ans. Ils devaient avoir le diagnostic d'abus ou de dépendance au cannabis et avoir utilisé cinq fois ou plus le cannabis dans l'année précédant l'inclusion. La moyenne de consommation chez les patients inclus est de 60 à 70 jours dans les 90 jours précédant l'inclusion. Nous avions donc affaire à des consommateurs assez importants.
L'autre point concerne l'engagement familial. Nous n'avons inclus que les adolescents qui venaient avec leurs parents. D'emblée, nous n'avons pu inclure les adolescents adressés par les foyers, qui étaient en rupture totale avec leur famille. Ce point sera important à discuter dans les résultats. Nous voulions également inclure des patients présentant des problématiques dépressives, ce qui a également eu un impact sur les résultats. Le seul critère de non inclusion était la participation à d'autres protocoles de recherche, une dépendance extrêmement importante aux opiacés. Nous n'avons pas exclu les consommateurs d'alcool, s'il s'agissait juste d'abus, mais nous n'avons pas inclus les forts consommateurs d'alcool car il y avait un risque d'hospitalisation pendant la durée de l'étude.
On dit souvent que la façon dont l'étude a été faite apporte beaucoup plus de renseignements que le résultat en lui-même. C'est absolument vrai. Nous allons vous décrire le design de l'étude qui nous a apporté beaucoup d'informations. Il y a d'abord une session avec le chercheur qui va faire le screening. Ce fut la première étape difficile car les patients venaient pour un traitement et la mission du chercheur était double. D'une part, essayer de créer une alliance avec le jeune et ses parents pour qu'il reste dans les soins. D'autre part, pouvoir l'inclure dans la recherche ; sachant que les patients n'aiment pas trop servir de cobaye et

qu'il a fallu une supervision des chercheurs qui étaient pris entre le devoir clinique et la nécessité de faire de la recherche. Deux centres ont participé à la recherche, le CEDAT de Mantes-la-Jolie dirigé par Jean-Pierre Coutron, et le Centre Emergence, afin d'avoir des populations différentes. Tous les patients âgés de 13 à 18 ans qui annonçaient au téléphone une consommation de cannabis ont été screenés par la chercheuse.
Après le screening, les patients sont randomisés, puis divisés en trois catégories. La randomisation ne s'est pas faite sur site, mais en Hollande et sur ordinateur. Il n'est donc pas possible de tricher. Nous avons été extrêmement rigoureux car la randomisation est la clé du projet. Les patients ont ensuite été assignés à trois traitements : le traitement MDFT, la méthode familiale ; le traitement habituel ; et nous avons créé une troisième branche pour la France.
Des évaluations sont faites à trois et six mois, avec le suivi thérapeutique pendant six mois ; puis une évaluation à neuf mois et douze mois, c'est-à-dire trois mois après la fin de la thérapie et six mois après la fin de la thérapie. Cela a été difficile, surtout pour les patients qui sont venus une à deux fois, qu'on ne voyait plus. Ce sont ceux-là qui font la différence et les chercheurs ont dû aller les chercher chez eux pour répondre au questionnaire etc. Nous avons des taux de réponse importants, au-delà de 80% sur les cinq pays, grâce aux chercheurs qui se sont donnés beaucoup de mal.
Sur les échelles psychométriques, on s'intéresse à la consommation de cannabis, mais également au comportement de l'adolescent, au fonctionnement familial. En France, nous avons inclus le « five minute speech », qui permet de mesurer l'émotivité familiale. Puis la satisfaction de la thérapie.
Dans le traitement habituel, il n'y a pas de manuel, pas de training initial, des staffs mais pas de supervision individuelle, et le traitement est plutôt de basse intensité. Il est centré sur l'adolescent, avec dans certains cas la possibilité de voir les parents, mais de ne pas travailler les interactions familiales. Et la MDFT où l'idée est d'avoir le levier parents et le levier adolescents pour essayer de modifier les comportements. Nous avons été extrêmement rigoureux et nous sommes allés jusqu'à faire une supervision individuelle pour démontrer que s'il y a une différence, ce n'est pas simplement dû à la supervision et à l'intensité du suivi, mais à la thérapeutique en elle-même.
Le point important était de vérifier que le traitement administré était bien celui du manuel. Nous avions deux thérapeutes pour la France, un superviseur, trois supervisions possibles, à savoir la supervision individuelle avec visionnage des bandes, la supervision de groupe, et la supervision en live où j'étais derrière la caméra pour donner les indications au thérapeute. Nous avons installé un système de vidéoconférence avec Mantes-la-Jolie, ce qui m'a permis de faire des live avec Mantes-la-Jolie pour bien vérifier que le traitement administré est bien celui qui a été défini dans le manuel.
Les thérapeutes et les superviseurs se réfèrent donc à un manuel. D'autre part, des sessions sont filmées et nous disposons à l'heure actuelle de 80 bandes depuis le départ, soit au moins deux ou trois bandes par semaine. Enfin, tous les quatre patients, une session est envoyée aux Etats-Unis, elle est codée puis un feedback est organisé. C'est une organisation assez lourde. Ce n'est pas un médicament, c'est une technique, et il s'agit de bien vérifier que la technique employée est bien celle que l'on a décrite.

Andreas Gantner, Therapieladen, Berlin - Allemagne
Le projet INCANT occupe plus de quarante personnes à des niveaux très différents. Le steering committee compte cinq représentants des administrations de santé. Le study team est composé de cinq chercheurs, dont Olivier Phan. Nous avons les superviseurs, un de chaque pays. Et au total, nous avons quinze à vingt thérapeutes MDFT, sans compter les thérapeutes TAO. Ce qui permet une synergie très importante. Nous apprenons des Américains, mais

également des thérapeutes et des chercheurs des différents pays, notamment sur les conditions inhérentes à chaque pays. Il s'agit d'une très bonne coopération européenne.
La méthode MDFT est utilisée aux Etats-Unis depuis pas mal de temps, et plus particulièrement à Miami, au centre de recherche de traitement pour l'addictologie. C'est le directeur de ce centre, Harold Little (?? 29') qui nous a formés. Le MDFT est une thérapie d'approche familiale, structurée, développée par Salvatore Menucci et M. Reilly. Les cibles de cette approche sont bien définies. En ce qui concerne l'Allemagne, les approches actuelles sont davantage axées sur le narratif. La MDFT est bien plus que de la thérapie familiale, elle s'appuie aussi sur le développement et sur la psychopathologie de l'adolescent, et sur le contexte social dans lequel il évolue. D'autres approches font partie de la MDFT, comme celles basées sur la motivation.
Les problèmes liés à l'utilisation de substances chez l'adolescent sont pluridimensionnels. Nous avons centré notre étude sur la consommation de cannabis, mais nous savons très bien que les patients qui vont être traités avec cette méthode ont aussi des problèmes de délinquance, des problèmes scolaires, d'intégration, de déficit d'attention, d'hyperactivité. C'est la raison pour laquelle cette approche MDFT vise différentes cibles en termes de changements, lesquels vont s'opérer par différentes interventions dans différents environnements. Il ne s'agit pas de se concentrer uniquement sur tel ou tel aspect de la personne, mais de l'appréhender dans ses différents environnements.
Nous avons ensuite des séances avec les parents sur leurs pratiques parentales, sur leurs propres problèmes, comme les problèmes de couple, lesquels ont des effets sur les pratiques parentales. La thérapie familiale fonctionne toujours sur les relations et l'interaction entre les membres de la famille. L'objectif est de reconnecter les enfants avec leurs parents. C'est un des effets les plus durables. Il faut également s'intéresser au contexte social et extrafamilial, c'est-à-dire savoir si les enfants sont toujours à l'école, s'ils sont en contact avec d'autres utilisateurs de drogue. Un meilleur fonctionnement au sein de la famille ne suffit pas si le contexte social inclut un grand nombre de facteurs de risque. Il faut faire plus sur le plan social afin de diminuer les facteurs de risque.
Comme pour la plupart des thérapies, nous raisonnons en termes d'étapes. Le modèle MDFT se décline en trois étapes. La première étape est la plus difficile pour le thérapeute car il s'agit de créer une alliance et de générer une motivation ; sachant que ce travail se poursuit tout au long de la thérapie. Les adolescents viennent rarement de leur propre gré, ils sont généralement envoyés par les parents, les travailleurs sociaux, etc. On ne peut pas présumer de leur désir de changer. Beaucoup de parents sont frustrés, voire désabusés, et ne sont pas motivés pour s'intégrer dans une approche thérapeutique. Il faut donc prendre le pouvoir et intervenir spécifiquement pour fonder cette alliance et cette motivation.
Si on arrive à la deuxième étape, que l'on a identifié le problème et le besoin de changement, on ne peut agir que si le patient et les parents sont de notre côté. Ils doivent avoir une vraie compréhension de leur problème. La troisième étape consiste à consolider les changements, à planifier les actions à mener à l'avenir pour éviter les rechutes comportementales, tant de l'adolescent que des parents. C'est une façon de connecter les thérapeutes aux autres réseaux ; sachant que les membres de la famille doivent être aidés par les autres institutions sociales, si cela s'avère nécessaire.
Nous proposons des combinaisons de sessions individuelles, avec soit uniquement les adolescents, soit uniquement les parents, dont l'objectif est de construire la motivation et de préparer des sessions familiales. Nous pensons qu'un meilleur fonctionnement familial est un des facteurs de protection les plus importants. C'est la raison pour laquelle nous préparons les adolescents et les parents à mieux communiquer. Nous avons également des sessions avec des personnes extérieures, des professeurs, des acteurs de la santé, des éducateurs. L'approche MDFT consiste à toucher les personnes sur leurs lieux de vie, qu'il s'agisse des foyers, du

terrain de football où se vend la drogue, et l'engagement du thérapeute est tout à fait impressionnant.
En termes de fréquence et de durée, l'approche MDFT est beaucoup plus souple. Nous ajustons les sessions en fonction des besoins de la famille. Nous ne pouvons donc prévoir à l'avance le nombre de sessions qui seront nécessaires, mais nous avons au minimum quatre sessions, et des contacts hebdomadaires dans différents lieux. La durée est fixée à six mois. La fréquence est plus accrue au début, pouvant aller jusqu'à deux ou trois séances par semaine, puis elle se réduit au fur et à mesure. La durée de chaque session est fonction des objectifs et des besoins. Un coup de fil de quinze ou vingt minutes est considéré comme une session importante.
Nous avons un formulaire de conceptualisation du dossier. Nous recueillons les données concernant les problèmes dans les différents domaines. Les interventions doivent être liées aux informations recueillies. Il n'y a pas de séparation entre diagnostic et traitement, les deux interagissent. Les résultats des trois ou quatre premières sessions sont rassemblés dans un dossier de conceptualisation. Ils permettent d'avoir un aperçu global, de fixer les objectifs puis de faire une segmentation. Chaque session fait l'objet d'un plan définissant les objectifs et d'une supervision hebdomadaire d'équipes.
Notre traitement s'appelle YOUP, psychothérapie pour les jeunes. Nous avons un contrat avec les services de la jeunesse, et nous proposons des séances de psychothérapie pour les enfants et les jeunes. Il est important de s'assurer que la thérapie YOUP n'est pas de la thérapie familiale. Nous proposons une session par semaine pour les adolescents, mais nous pouvons inclure une session mensuelle avec les parents. Ils se rencontrent toutes les deux ou trois semaines. Notre thérapie est fondée sur un haut niveau de qualification. Elle n'est pas uniquement focalisée sur l'addiction, et les psychologues étudient les autres problèmes sous-jacents.

Olivier Phan
Je vais maintenant vous décrire quel a été le traitement habituel en France. Au départ, nous voulions voir quelle était la différence entre la thérapie habituelle, où nous n'intervenons pas, avec la session hebdomadaire, les staffs, pas de manualisation préalable. Nous voulions également voir quel était l'impact de la manualisation de ce traitement, de l'organisation des supervisions filmées, sur les résultats. Pour construire cette modélisation, nous avons utilisé notre expérience sur le CEDAT (??) avec Jean-Pierre Coutron (??) et sur le centre Emergence. Puis nous avons interviewé huit thérapeutes des consultations cannabis, c'est-à-dire ceux qui ont demandé la labellisation consultation cannabis pour qu'à partir de là, nous définissions un modèle de référence.
Nous voulions qu'il existe une réelle différence entre MDFT et la thérapie manualisée. Finalement, la différence entre la TAU manualisée et la TAU normale, c'est que dans la TAU manualisée, nous sommes allés jusqu'au bout de la motivation de l'adolescent, nous avons utilisé le levier adolescent pour le faire bouger au maximum. Dans les supervisions, nous avons surtout insisté là-dessus, alors que dans la thérapie normale, nous n'avons pas vérifié que le thérapeute utilisait bien le levier adolescent au maximum. La procédure est basée sur des entretiens individuels, sur la possibilité de rencontrer la famille une fois par mois. Nous voulions voir l'impact de l'utilisation du levier parent pour faire bouger l'adolescent. Nous avions donc ces trois protocoles. La TAU manualisée où le levier adolescent est utilisé au maximum, et la MDFT où nous avons deux leviers, à savoir le levier adolescent et le levier familial.
Le process de la TAUE est l'alliance thérapeutique dans la première phase, l'aide à l'autoévaluation dans la deuxième phase, et le travail sur les stratégies de copying qui emprunte aux thérapies cognitives dans la troisième phase. Enfin, le travail sur les

problématiques de l'adolescent avec un aspect plutôt psychodynamique ; sachant que la difficulté avec les sessions d'inspiration psychodynamique est qu'il y a la théorisation, d'une part, et l'échange, d'autre part. Il est très difficile de formaliser ce qu'est l'échange en matière d'entretiens psychodynamiques. Dans les sessions que nous avons filmées, il y a beaucoup d'entretiens motivationnels, d'aide à l'autoévaluation, et de stratégies de copying. Le levier adolescent consiste à jongler sur les émotions, les faire ressortir, insister sur les ambivalences, et du conseil.
Pour la TAUE, le protocole est le même que pour la MDFT, c'est-à-dire qu'il y a une supervision une fois par semaine, avec visionnage des bandes, un manuel de référence, et des sessions filmées. En matière d'investissement organisationnel, c'est le levier adolescent, mais avec la même rigueur que dans la MDFT.

Andreas Gantner
Nous avons inclus 360 familles. En Belgique et en Suisse, ils se sont limités à 80 et 120 en France, Allemagne, Pays-Bas. A Berlin, nous touchons des enfants plus jeunes, soit 16,3 ans en moyenne (coupure 53' 40 – 54' 35). Les patients de 18 ans viennent souvent spontanément, et nous avons eu des sevrages spontanés de cannabis dans les mois qui ont suivi l'inclusion. Ce qui a eu un impact sur le traitement. On ne peut donc pas dire que c'est grâce à la thérapie qu'ils ont arrêté, mais parce qu'ils avaient entamé le processus auparavant. Les plus jeunes étant envoyés par leurs parents, on ne peut pas partir du principe qu'ils sont motivés à suivre le traitement. Cela aura un impact sur les résultats.
Beaucoup de ces jeunes ont de vraies difficultés à l'école, des problèmes de violence. Dans la population française, beaucoup de patients ont démarré une psychose durant le traitement ; sachant qu'une fois qu'ils sont entrés dans un processus schizophrénique, il est difficile d'avoir une influence sans traitement. Cela a eu un impact sur les résultats. Le changement d'établissement scolaire peut également avoir une influence.
Le taux de rétention sur les 71 premiers cas est de 89%. Pour la partie française, la différence des résultats entre TAUE et TAU montre que la modélisation et la supervision permettent d'obtenir de meilleurs résultats. Il existe également une différence entre TAU et MDFT pour les mêmes raisons. En termes de réduction de consommation de cannabis, il existe une différence significative entre YOUP et TAU, mais il faut attendre d'avoir tous les résultats.

Michel Reynaud
C'est un très beau travail et une très belle méthodologie pour essayer d'évaluer les effets d'une psychothérapie, et nous savons tous à quel point il est difficile de faire sortir une méthode par rapport à une autre. Quelle est l'intensité de prise en charge ? Le seul élément qui apparaît est que plus c'est protocolisé, plus il y a de séances, et plus il y a de rétention des patients, et vraisemblablement meilleur est le résultat. Avez-vous des résultats sur la fréquence de la prise en charge dans les différents types de thérapie ? D'autre part, par rapport à l'action sur le jeune spécifiquement ou l'action sur le jeune et sur les parents, pensez-vous qu'une fois la question de la fréquence de la prise en charge mise de côté, vous arriverez à montrer une différence entre ces deux types de prise en charge ?

Olivier Phan
En France, d'une façon pratique, faire venir plus d'une fois par semaine est difficile. Nous aurons donc vraisemblablement une intensité moindre. Mais au niveau du résultat, ce n'est pas ce qui impacte le plus. C'est-à-dire qu'avec la TAUE manualisée, en termes de fréquence et d'intensité, on arrive aussi à des résultats assez importants. Le principal facteur est surtout le thérapeute sachant que la capacité à engager un adolescent, notamment à se servir des émotions n'est pas donnée à tout le monde, et il faudra attendre l'ensemble des résultats.

Souvent, au rythme de deux fois par semaine, l'adolescent trouve que c'est assez répétitif et parfois trop intense. Il y a l'intensité et ce qu'on va y mettre qui vont être importants. Les différences d'intensité nous permettront de faire le distinguo.

Andreas Gantner
Concernant l'Allemagne, je n'ai pas une vision claire sur l'intensité. Actuellement, pour la MDFT, comparée au traitement habituel, l'intensité est de 2,5 fois plus de minutes par semaine. Ce sont deux heures à deux heures et demie de contact réel, alors que dans un traitement normal, c'est un peu moins d'une heure. En Allemagne, la durée moyenne de la TAU est de 6,8 mois, même s'il est possible d'aller jusqu'à 10 mois. Pour la MDFT, elle est de 3,5 mois. Le dosage du traitement est aussi lié à la capacité du thérapeute et dans notre centre de traitement, nous veillons à ce que le thérapeute se soit bien approprié les deux branches.

De la salle
Je suis également très sensible à l'exigence méthodologique du travail et je crois qu'il est tout à fait important de pouvoir comparer non seulement des approches médicamenteuses, mais aussi des approches psychothérapiques, et c'est un très bon exemple. Concernant cette population de jeunes consommateurs de cannabis, on peut se dire que l'intégration de l'approche systémique dans le soin aux patients addicts est un enjeu beaucoup plus global et que les différences auraient peut-être été plus significatives si on avait considéré d'autres produits pour lesquels l'arrêt est moins rapide et immédiat, après une première consultation. S'agit-il d'un choix stratégique, scientifique ? Comment répondre à cette question de la spécificité du modèle par rapport à la population étudiée ?

Olivier Phan
Le choix politique n'était pas le mien. Nous avons été contactés par la MILDT par rapport à ce souci de santé publique chez les adolescents. Cela a commencé à la fin des années 1990, au moment de la montée en puissance de la consommation de cannabis. Au-delà du choix de cette population, la MILDT voulait donner un coup de pouce aux équipes de recherche et acquérir cette expérience de recherche qu'ont développée les Américains pour être en mesure de l'appliquer. Nous espérons que la création de ces équipes de recherche qui ont acquis cette expérience va ouvrir le champ à d'autres essais dans d'autres domaines.

Andreas Gantner
Nous avons uniquement exclu la dépendance aux opiacés. Les chiffres montrent des abus d'alcool et de substances telles que l'ectasie ou les amphétamines dans 50% des cas. Il y a le phénomène des binge drinking. Il est essentiel que ces jeunes fassent partie de l'étude car à l'avenir, nous avons besoin de groupes multi critères.

Patricia Carrieri
Je n'ai pas très bien compris quel était le rationnel de l'étude. Cette approche MDFT a-t-elle déjà montré son efficacité, au niveau international, sur le cannabis dans d'autres populations ou sur d'autres comportements addictifs ?

Olivier Phan
Cette approche a été initiée par un service de l'université de Miami qui s'occupe de l'adolescence et des conduites addictives. Un article paru il y a un mois dans Addiction comparait la MDFT à l'approche cognitivo-comportementale sur ce même public et montrait son efficacité. Il y a également le programme CYT, Cannabis Youth Treatment, où plusieurs

types de traitement ont été utilisés. La MDFT fonctionne vraiment sur la population addicte. Pourquoi le choix des adolescents addicts ? Au départ, les thérapeutes familiaux, qui travaillent dans le domaine de l'adolescent, ont développé ces programmes. Ils ont été utilisés sur différentes populations aux Etats-Unis, c'est-à-dire migrante, afro-caribéenne, hispanique, indienne.

Michel Reynaud
Tu as fait référence à la formation analytique des thérapeutes de l'IMM, mais dans les thérapies as usual, c'est très motivationnel et éducatif.

Olivier Phan
Tout à fait, mais dans la pratique, faire du psychodynamique dans les premiers entretiens est très difficile.

De la salle
Avez-vous comparé ou envisagez-vous de comparer vos résultats avec ceux des Suédois, avec le guideline mis au point par les centres de thérapie des addictions en Suède, à Lund, qui mériterait, me semble-t-il, d'être examiné ? On peut trouver ce guideline en français sur une thèse que je viens de diriger et qui est en ligne sur le site lehavresante.com et qui fait le point sur les dernières connaissances scientifiques sur le cannabis et les psychothérapies.

Olivier Phan
Nous attendons d'avoir tous les résultats, mais ils seront à mettre en lumière, bien entendu, avec d'autres expériences, dont celle du professeur Linkwist (??).

Session 6

Les arrêts sans traitement : intérêt et potentialités

Philippe Batel, Président de séance et modérateur, Unité de traitement ambulatoire des maladies addictives, Hôpital Beaujon, Clichy - France
Après avoir vu, ces deux derniers jours, comment on pouvait, dans le champ des addictions et de la recherche des addictions, essayer de développer des stratégies de soins tout à fait appropriées qui viennent des cliniciens, mais également des fondamentalistes, intéressons-nous à un sujet, dont la pertinence a été longtemps débattue, qui est celui du changement spontané, du changement dit sans traitement et sans intervention formelle. Il s'agit d'un sujet délicat et controversé, probablement parce que les premiers controverseurs seraient peut-être les cliniciens qui se posent la question de leur légitimité. Nous verrons que cette question n'est pas, a priori, tout à fait pertinente. En tout cas, les choses ne s'opposent pas.
Nous allons voir comment la recherche s'est intéressée depuis un peu plus de trente ans à ces changements dits spontanés ou sans intervention formelle, ces rémissions spontanées, et nous allons voir que ces concepts ne reposent pas tout à fait sur les mêmes paradigmes. En tout cas, il est très important d'asseoir le paradigme dans un premier temps, et c'est ce que va faire Harald Klingemann, de Zurich, sociologue qui fait partie de ces Européens qui se sont intéressés à ces phénomènes du côté de la sociologie. Nous savons que, historiquement, cette question du self change a été abordée, comme souvent, de l'autre côté de l'Atlantique, avec des pionniers comme Linda Sebel au niveau de l'épidémiologie, et du côté des théoriciens du

changement et leur application dans les stratégies motivationnelles autour de Rulnick et Miller.
Peut-on changer sans traitement ? Les tabacologues savent depuis longtemps que la plupart des fumeurs s'arrêtent de fumer sans rencontrer un soignant ou sans s'inscrire dans une stratégie de soins, et que toute la politique publique s'est intéressée à promouvoir ces auto-changements ou à accompagner ce changement dit spontané. Dans le domaine de l'alcool et de la dépendance à l'héroïne, nous savons qu'un grand nombre de sujets en difficulté ou dépendants à ces deux produits ne rencontrent jamais un soignant. Nous verrons pourquoi et quelles sont les raisons invoquées pour que ces sujets, malades ou en difficulté, n'aient pas recours au soin et essaient de trouver d'autres stratégies de changement. Il y a aussi cette question de la résistance au traitement, à l'implication à un traitement. Nous verrons si ces sujets sont différents de ceux qui viennent nous rencontrer, qui ont cette faiblesse, cette humilité, ou cette sévérité, de venir requérir un traitement. Et nous nous intéresserons à la pertinence de cet auto-changement, à savoir ces rémissions dites spontanées sont-elles assez solides pour être comparées à des rémissions promues par des traitements standardisés.
Harald Klingemann va nous poser le champ épistémiologique de ce changement spontané, nous donner des définitions différentes, et il essaiera de voir quels sont les profils particuliers de ces changements auto-induits. Hans-Jürgen Rumpf va nous présenter les résultats de l'étude Tacos, qui s'intéresse à la stabilité à long terme de sujets qui n'ont fait l'objet d'aucun traitement standardisé. Enfin, José Luis Carballo, professeur de psychologie, va nous présenter un travail qu'il a publié dans Addictive Behaviours il y a quelque temps, qui analyse dans une étude comparée les sujets qui s'arrêtent tout seuls et ceux qui s'arrêtent avec un traitement standardisé.

Communications

• Le concept de « changement sans traitement » : un axe de recherche original

Harald Klingemann, Südhang, Klinik für Suchttherapien & alkolismus therapieforschung schweiz - Suisse
En guise d'introduction, je dirai que les discussions à propos de la guérison spontanée ont été initiées dans les années 1970, notamment lors des premières enquêtes représentatives aux Etats-Unis sur les comportements de consommation qui ont démontré, à l'époque, qu'il existait une grande variabilité, une grande diversité dans les comportements de consommation. L'idée selon laquelle l'alcoolisme et la dépendance aux drogues sont une maladie chronique qui ne va pas en s'améliorant, mais évolue progressivement s'il n'y a pas d'intervention professionnelle, est erronée.
Selon quels critères peut-on dire qu'un consommateur a changé sans traitement ? Il existe une définition clinique très simple : l'amélioration de l'état du patient sans traitement efficace, arrêter ou changer une carrière de dépendance. Dans les premières enquêtes que nous avons menées en Suisse, en 1989, nous parlons d'auto-guérison, de guérison spontanée, lorsque l'on observe une diminution du problème dans un certain laps de temps, et sans traitement. Quatre aspects doivent être pris en considération. D'une part, la sévérité. Parle-t-on d'abus, d'une dépendance ? Que veut dire exactement sans traitement ? Doit-on exclure les groupes d'entraide ? D'autre part, la guérison. Qu'est-ce que cela veut dire ? Est-ce uniquement le dogme de l'abstinence ou s'agit-il de la consommation contrôlée ? S'agit-il d'une augmentation de la qualité de vie sans aucun changement de consommation ? Enfin, quel laps de temps doit être pris en considération pour parler d'une guérison. Dans le cas de

dépendance à l'alcool, notamment, si la personne a franchi le cap de cinq ans, il y a une relativement grande stabilité.
A la question de savoir quel est le taux d'auto-rémission par rapport à l'alcool, tout dépend de la définition qu'on lui donne. Il peut s'agir de l'abstinence à vie ou d'une autre perspective de guérison.
A la question de savoir si la guérison spontanée concerne un type particulier de consommateur, je commencerai par évoquer les systèmes de traitement. En Suisse, on estime à 300 000 le nombre de personnes dépendantes à l'alcool et à 30 000 le nombre de personnes dépendantes aux drogues illégales. Si on regarde combien de personnes de cette clientèle potentielle sont en traitement, elles sont relativement peu nombreuses. En Suisse, comme dans d'autres pays, le taux maximum de clients concernés par les démarches thérapeutiques, incluant la réduction des risques, est de 20%. Nos recherches cliniques visent ces 20%. Les 80% qui n'ont jamais eu le moindre traitement sont exclus de la recherche.
Nous pouvons dire que le système de soin est en crise. Des études au Canada et aux Etats-Unis le démontrent clairement. Une récente et vaste étude a été menée aux Etats-Unis. Il s'agissait tout d'abord de regarder le diagnostic posé l'année précédant l'interview ainsi que le degré de consommation. Dans environ trois-quarts des interviews des personnes dépendantes, 74% n'ont jamais eu un contact avec une institution de traitement. Ce qui signifie que nos démarches thérapeutiques n'atteignent pas leur groupe cible.
Si on compare les 74% non traités et les 26% traités, on constate des différences. La guérison spontanée est plus fréquente parmi la population moyennement dépendante. Mais tous correspondent à la définition de dépendance. Il existe une variante entre les personnes qui vivent une guérison spontanée et celles qui disposent d'un capital social et d'un soutien social moyen ou relativement bas. Elles ont toujours besoin de revenir à un moment donné à un traitement et elles sont moins stables comparées avec les groupes disposant d'un capital social plus grand.
Les recherches ont posé la question de savoir pourquoi ces 74% ne viennent pas rencontrer des professionnels. Les résultats de ces recherches peuvent aider à améliorer la démarche. Et quelles sont les barrières ? En Suisse, dans les groupes cibles, un tiers ont répondu que c'est parce qu'ils n'avaient pas connaissance des démarches existantes ; un tiers ont évoqué une stigmatisation de la part des professionnels ; un tiers ont répondu qu'ils avaient leur propre méthode. Il existe une importante gamme de stratégies, mais la stigmatisation est un frein important.
Une étude canadienne a comparé des groupes de consommateurs de tabac et d'alcool ayant vécu avec succès une auto-guérison et à qui il a été demandé s'ils avaient parlé de cela à d'autres personnes. La plupart des consommateurs d'alcool estiment qu'il vaut mieux ne pas en parler, car ils anticipaient une stigmatisation, même une fois leur problème résolu. Ceux qui avaient arrêté de fumer en parlaient fièrement. Il s'agit ensuite d'une enquête menée en Suisse où il a été demandé à la population représentative si elle pensait qu'il était possible de s'en sortir tout seul. Seulement 25% pense que c'est possible. En résumé, la stigmatisation et la méconnaissance des stratégies sont un point important pour les recherches futures. Les praticiens ont à apprendre de ce type de recherche.
Concernant les systèmes de traitement, il existe un rapprochement. Il n'y a pas de conflit entre la guérison spontanée et les systèmes de traitement, car il s'agit d'un continuum. Le thérapeute peut se rapprocher du patient et soutenir des processus de guérison spontanée déjà en marche. Il faut favoriser l'approche communautaire et soutenir des démarches comme l'entretien motivationnel ou la réduction des risques, qui peuvent renforcer et faciliter la démarche individuelle afin d'assurer des guérisons spontanées.
Dans le système de traitement, le modèle correspondant est le « state care », c'est-à-dire commencer par une intervention la moins invasive, la moins coûteuse et la moins intensive

possible. Et si cela ne marche pas, il faut augmenter l'intensité jusqu'à atteindre le bon niveau. D'un côté, il y a la guérison spontanée sans aide professionnelle, de l'autre, des cliniques spécialisées, et entre les deux, différentes variantes. Dans la plupart des systèmes de traitement, on a uniquement focalisé sur les dépendances les plus sévères et sur les interventions résidentielles, mais on a plus ou moins oublié tout le reste.
La guérison spontanée est fréquente dans les cas les moins sévères, mais elle peut être aussi observée dans d'autres cas.
Ce modèle peut être appliqué à d'autres domaines que celui de l'addiction liée à des substances, comme l'addiction au jeu ou les désordres alimentaires. Ce groupe s'intéresse davantage à l'hétérogénéité. La guérison spontanée n'a pas qu'un aspect individuel et clinique, mais elle se fait dans un contexte sociétal. Le rôle des médias, des politiques, en matière de substances, les images véhiculées à propos la dépendance, les barrières dans le domaine des traitements, tout cela constitue un contexte qui freine ou améliore les conditions de résolution des problèmes de dépendance. Il est indispensable de définir les paramètres d'une self change friendly society.

Philippe Batel
Hans Rumpf va maintenant nous présenter une réplication d'une étude américaine très intéressante. Il l'a produite dans un groupe de recherche qu'il dirige à l'université de Lübeck et qui s'intéresse à la stabilité de ces rémissions sans traitement.

• Stabilité des sorties de la dépendance à l'alcool à deux ans sans le recours à des prises en charge formalisées

Hans-Jürgen Rumpf, Département de psychiatrie et de psychothérapie, Université de Lübeck - Allemagne
Je vais vous parler de la stabilité de la sortie des dépendances. Nous savons que très peu de personnes sont sous traitement formalisé, et les études dont nous disposons sont issues de la minorité de personnes en traitement. En analysant la situation des personnes qui sortent de la dépendance sans prise en charge formalisée, nous aurons beaucoup à apprendre. Comme l'a dit Harald Klingemann, il est possible de sortir de la dépendance sans avoir recours à des traitements formalisés, mais on n'est pas certain de la stabilité de ces sorties de dépendance. S'il n'y avait pas de stabilité, on pourrait considérer cette sortie de dépendance comme une rupture ou une abstinence momentanée. C'est la raison pour laquelle il est important d'examiner ces différentes variables sur une certaine période. Nous savons qu'il y a des périodes d'abstinence chez des personnes dépendantes à l'alcool, et que pour plus de 50% d'entre elles, ces périodes peuvent aller au-delà de trois mois.
Quels enseignements avons-nous pu tirer des autres études sur la sortie de dépendance ? Nous ne disposons que d'un petit nombre d'études, et celles-ci sont limitées du fait de la taille de l'échantillon, et nous avons analysé des sous-groupes. Je vais vous parler de l'étude MOOS et MOOSE (??). L'évaluation a porté sur deux groupes : un groupe traité et un groupe non traité. Les deux échantillons ont été suivis sur une période de seize ans. Tous les participants ont eu un contact initial avec les systèmes de traitement et tous étaient conscients de leur problème d'alcoolisme. Certains n'ont pas démarré le traitement immédiatement et n'ont eu aucun traitement préalable. Nous avions une cohorte de plus de 461 personnes. Les premières données dont nous disposons ont trait au taux de stabilité après huit ans et seize ans. On entend par stabilité une abstinence ou une consommation modérée. Les groupes qui n'étaient pas traités montraient un taux plus bas que les groupes en traitement.

L’analyse dont je vais vous parler concerne le sous-groupe qui n’a pas démarré le traitement immédiatement, mais dont une partie a suivi le traitement jusqu’à huit ans. On ne constate pas de réelle différence entre les groupes, qu’ils aient suivi un traitement ou non, qu’ils aient participé à un groupe d’alcooliques anonymes ou non. Les résultats sont assez similaires. On peut en déduire que le fait de ne pas démarrer immédiatement un traitement ou de retarder le démarrage d’un traitement n’a pas vraiment d’impact sur ceux qui n’avaient pas eu ce contact initial avec le traitement. Concernant les personnes toujours abstinentes à trois ans, le groupe traité a montré des taux de stabilité supérieurs, mais il faut garder présent à l’esprit que tous les participants ont eu un contact.

Quelques mots à propos de notre étude réalisée à Lübeck, au nord de l’Allemagne. Elle s’intitule « Transition dans la consommation de l’alcool et du tabac ». Des groupes ont été recrutés par le biais des médias ; sachant que nous avons eu plusieurs articles dans les journaux, des annonces à la radio, à la télévision. Et nous avons également recruté une partie de l’échantillon dans la population. Sur les 4 000 personnes recrutées qui résidaient dans la région de Lübeck, 30 répondaient à nos critères d’inclusion.

Tous les participants devaient répondre aux critères DSM4 au cours de leur vie, mais ils ne devaient pas remplir ces critères au cours des douze derniers mois, c'est-à-dire avoir fait preuve d’une abstinence soutenue et ne pas avoir suivi de traitement, en dehors éventuellement d’une ou deux réunions Alcooliques Anonymes. Nous avons mené des entretiens en face à face, le plus souvent au domicile des personnes, en utilisant des questionnaires standard. Et nous avons fait des entretiens supplémentaires pour confirmer l’abstinence. Nous avons dû exclure cinq participants faute de confirmation des données. Le suivi à deux ans a montré un bon taux de réponse. 90% ont été ré-interrogés, et nous avons fait une interview supplémentaire. Deux participants ont été considérés comme toujours dépendants.

Au bout de deux ans, 90% étaient stables, et 1,5% avaient développé une nouvelle dépendance ou en tout cas étaient catégorisés comme étant dépendants sur la base de l’interview supplémentaire. 4,6% avaient reçu un traitement formalisé au cours des deux ans. Le processus de recrutement de ces participants a fait l’objet de deux stratégies et il existe une énorme différence entre les groupes recrutés par le biais des médias et ceux recrutés au sein de la population. Ceux recrutés dans le grand public ont une dépendance moins sévère et ont tendance à moins consommer. Les autres sont moins souvent abstinents.

Je vais maintenant analyser ces deux sous-groupes en termes de stabilité de la sortie de la dépendance. Selon les données issues de MOOS et MOOSE, le taux est de 25 à 26%, contre 90% dans notre étude. Comment s’explique cet écart ? Tout d’abord, en termes de durée du suivi, puisque nous avions un suivi à deux ans, alors qu’en ce qui concerne MOOS, il s’agissait d’un suivi à huit ans. L’étude a exclu toute personne qui avait été en contact avec un traitement. Les sorties de dépendance sont plus stables parmi ceux qui n’ont jamais cherché à être traités.

Quels sont les facteurs de prédiction de la stabilité ? Suite à notre étude, nous avons pu constater que ceux qui étaient toujours stables après deux ans étaient plus âgés et considéraient la consommation d’alcool comme étant un problème sérieux. L’année suivant la sortie de dépendance, beaucoup avaient des difficultés à gérer l’abstinence et lors de la première interview, les participants se sont dits beaucoup plus satisfaits de leur nouvelle condition de vie.

Nous pouvons différencier plusieurs groupes. Le premier groupe a peu de problème. Le second groupe a de sérieux problèmes du fait de la consommation d’alcool et a peu de soutien. Le troisième groupe, qui compte le plus de participants, rencontre peu de problèmes et a beaucoup de soutien. Nous avons comparé ces trois groupes en termes de stabilité de l’abstinence. Il ressort que le soutien est essentiel pour rester en dehors de la dépendance.

En conclusion, la sortie de dépendance sans traitement formalisé est très stable. Les études sur la sortie de dépendance non traitée ne sont pas biaisées par des taux importants de rechute. Le nombre de rémissions stables peut être un très bon indicateur pour des interventions.
Quelles sont les implications en matière de traitement ? Les politiques pourraient très bien revenir de ce colloque en se disant que la plupart des gens sortent de la dépendance à l'alcool sans traitement formalisé et qu'il est donc inutile de dépenser de l'argent dans ce domaine. En fait, il existe un besoin de traitement. Certaines personnes n'ont pas besoin d'aide ou seulement d'une aide très peu formalisée, et d'autres ont besoin d'un traitement formalisé et d'une aide très soutenue. Nous n'y parviendrons pas sans un soutien intense. Les interventions brèves sont très prometteuses, elles accélèrent le processus de sortie de dépendance et d'envoyer en traitement ceux qui en ont besoin.
Pour atteindre la population cible, il faut une prise de contact proactive et se rendre dans des lieux où il est possible d'entrer en contact avec ces personnes, comme les hôpitaux ou les cliniques. En Allemagne, entre 70 et 80% des personnes dépendantes de l'alcool se rendent chez le médecin une fois par an, et 50% se retrouvent à l'hôpital au moins une fois par an. Ce peut être aussi dans l'environnement familial ou professionnel. A l'avenir, il sera possible d'utiliser Internet et des programmes assistés par ordinateur pour aider ces personnes.

Philippe Batel
Nous avons donc vu que ces rémissions pouvaient être tout à fait stables et valider leur pertinence. Derrière cette pertinence, se posent beaucoup de questions. Une des questions qui va être traitée ici consiste à savoir ce qui différencie les patients qui vont chercher une aide formelle de ceux qui ne vont pas la chercher. José Luis Carballo va nous présenter son étude qui compare deux populations.

• Différences repérables parmi deux groupes d'anciens usagers abusifs de drogues, les uns ayant suivi un traitement pour s'affranchir de leur dépendance, les autres s'en étant affranchis par eux-mêmes

José Luis Carballo, Département de Psychologie de la santé, Université d'Elche, Alicante - Espagne
Je vais vous présenter une étude qui a été menée avec deux autres chercheurs à l'université d'Oviedo en Espagne et à l'université Miguel Hernandez d'Elche. Le gouvernement espagnol nous a demandé de faire une étude sur la sortie des dépendances et nous avons étudié les différences entre les personnes dépendantes à la drogue sorties de la dépendance avec traitement ou sans traitement. Nous avons pris en compte les études antérieures menées dans d'autres pays, comme les Etats-Unis, le Canada, l'Allemagne et la Suisse. Nous avons travaillé en coopération avec le docteur Sebel aux Etats-Unis.
L'objectif de notre étude était donc de comparer les personnes sorties de la dépendance sans soutien formel et celles qui ont vu une amélioration après un traitement formel ou après avoir participé à des groupes d'aide. Nous avons comparé les caractéristiques de la population qui a eu besoin d'aide. S'agissant des critères d'inclusion, les participants devaient avoir 18 ans minimum, être dépendants à l'alcool ou à une drogue depuis au moins deux ans, répondre à des critères DSM4, être abstinents depuis au moins un an. La sortie de dépendance pour les alcooliques devait être soit l'abstinence, soit une consommation à bas risque. Pour l'alcool, 21 prises par semaine pour les hommes, et 12 pour les hommes. Pour la marijuana, deux prises ou moins par an, et pour les autres drogues illicites, une fois par an sans conséquence associée.

Nous avions deux groupes de participants. Le groupe de ceux étant sortis de la dépendance sans aide formelle, ce que l'on appelle le « self help group », n'ayant reçu aucun traitement spécifique pour sortir de la dépendance, qu'il s'agisse de l'alcool ou des drogues illicites. Le traitement peut être médical ou psychologique dans un contexte formalisé, dans une clinique, dans un hôpital, aux Alcooliques Anonymes. Le traitement peut aussi consister en conseils médicaux ou en thérapie de groupe. Le second groupe incluait les personnes sorties de la dépendance sans aucun traitement. Nous avons utilisé plusieurs méthodes pour recruter les participants. Six annonces dans les journaux et à la radio. Cent affiches ont été posées dans les centres sociaux, les arrêts de bus, les centres sportifs, et à l'hôpital. Et vingt-sept contacts ont été pris avec les médecins qui voient des personnes dépendantes à l'alcool mais qui ne prescrivent pas de traitement. Nous avons également eu des contacts avec des spécialistes.
L'affiche posait la question : « avez-vous changé vos habitudes par rapport à l'alcool ou d'autres médicaments sans aide ? », « avez-vous abandonné ou réduit votre consommation de drogue ou d'alcool seul ? », « avez-vous changé votre façon de boire ou de prendre des drogues sans traitement ? ». 58 personnes ont été recrutées pour cette étude, soit 29 avec traitement et 29 sans traitement. Les annonces se sont avérées être le meilleur mode de recrutement. Nous avons eu davantage de personnes dépendantes à l'alcool, et parmi les utilisateurs de drogues illicites, la cocaïne était le plus souvent consommée.
Pour analyser les différences entre les deux groupes, nous avons pris en compte les variables sociodémographiques, l'âge, le sexe, la situation familiale, la profession, le niveau d'éducation. Et nous avons étudié la sévérité de la dépendance. Nous avons tout d'abord évalué les antécédents de la consommation par rapport à la fréquence, la quantité, le nombre de substances consommées par les participants au cours de leur vie. Pour évaluer cet aspect, nous avons utilisé le questionnaire traitant des antécédents du patient. Nous avons ensuite analysé le niveau de dépendance à telle ou telle substance et pour ce faire nous avons utilisé la version espagnole de AODA 10 (??). Enfin, nous avons demandé aux participants s'ils avaient déjà été en traitement pour d'autres problèmes psychiatriques afin d'évaluer une éventuelle co-morbidité.
S'agissant du taux de sortie de dépendance, nous avons demandé aux patients de nous parler de leurs habitudes actuelles de consommation. Nous avons étudié d'autres variables liés aux raisons du changement de comportement, liés aux traitements de maintenance. Nous avons utilisé l'inventaire du système de « copying » et les stratégies pour stabiliser le nouveau comportement. Enfin, nous avons évalué les facteurs ayant influencé le changement, comme les relations au sein de la famille, avec les amis, les collègues, Les participants ont été interviewés par des psychologues qui ont une bonne connaissance des problèmes de dépendance.
En termes de pourcentage d'abstinence d'alcool ou de drogue, il existe un écart significatif entre les deux groupes. Quasiment tous ceux qui avaient suivi un traitement étaient abstinents, contre 62% de ceux ayant arrêté tout seuls. Les autres étant des personnes qui buvaient sans risque ou qui prenaient peu de drogue. Les études sur l'alcool montrent que la moitié de ceux qui ont réussi à s'en sortir seuls continuent à boire, mais sans que cela entraîne un danger. La durée moyenne de stabilité est de six ans.
En ce qui concerne les raisons invoquées pour la réduction de consommation ou le changement de comportement, une seule différence apparaît entre les deux groupes. Ceux qui ont suivi le traitement ont été plus influencés par leur environnement social ou familial. Ils déclarent avoir utilisé des stratégies comme la pensée positive, et avoir modifié un certain nombre de leurs habitudes de vie, comparés à ceux qui n'avaient pas eu de traitement.
A la lumière de ces résultats, nous constatons que les participants qui ont suivi un traitement étaient plus dépendants à la substance consommée. Certains participants avaient fait l'objet d'un traitement psychiatrique. Ils avaient subi plus de pression de la part de la famille pour

abandonner, sans doute du fait d'une dégradation des relations familiales. Enfin, ils ont besoin d'adopter de nouvelles habitudes dans leur vie quotidienne pour maintenir le changement.
En conclusion, les résultats dans l'échantillon espagnol étaient semblables à ceux de la précédente étude réalisée avec des populations anglophones. Des études multiculturelles sont nécessaires afin de comprendre quelles sont les motivations des personnes pour sortir de la dépendance à l'alcool ou aux drogues.
Des études longitudinales sur un vaste échantillon recruté dans la population hispanophone doivent être faites afin d'accroître nos connaissances en matière de changement de comportement ou de guérison spontanée en matière d'alcool ou de drogue.

Philippe Batel
Avant d'introduire la discussion, je voudrais revenir sur le fait qu'il y a probablement beaucoup de développement derrière ces questions d'auto changement et de changement sans traitement formel. D'abord pour les chercheurs qui tentent en permanence de mesurer l'impact des interventions. Il est assez rare que dans les modèles que nous mettons en place, nous incluions cette hypothèse du changement spontané. Très souvent, dans les paradigmes de recherche, nous oublions qu'une partie des patients inclus pourraient probablement s'arrêter sans nous. Le second élément important, c'est le fait que cette population repérée dans les trois interventions comme une population qui serait sans doute dans une situation moins sévère, est la cible de ces interventions brèves et précoces de prévention secondaire. Dans l'évaluation de ces interventions dites brèves, on constate souvent une disparité importante des résultats. L'impact de l'auto-changement est probablement responsable en grande partie de ces variabilités d'efficacité.
La question de l'entourage m'a également beaucoup frappé. Ce qui détermine beaucoup le recours ou non à un soin, et souvent la lourdeur du soin, c'est la pression de l'entourage. Or, nous savons que si elle n'est pas travaillée, accompagnée, cette pression va très souvent induire des trajectoires de soins qui ne sont pas accordées à l'état de préparation du patient, et qui vont non seulement conduire à un premier échec, mais très souvent à la construction d'un vrai fantasme d'inefficacité qui va induire des traitements répétés. L'absence de formation, en particulier aux stratégies motivationnelles, conduit certaines équipes à entraîner les patients dans une répétition de soins, alors qu'on oublie souvent de regarder du côté des propres ressources du patient à changer.

Débats avec la salle

Patrick Farro, CNRS
Je vois plusieurs interprétations possibles des données concernant les changements sans traitement et je souhaiterais avoir votre avis à ce sujet. L'importance des changements sans traitement infirmerait l'idée généralement admise que l'addiction est une maladie. Une seconde interprétation possible serait que cela n'infirmerait pas du tout cette thèse généralement admise, mais montrerait qu'une partie des personnes souffrant d'addiction a besoin d'un traitement médical pour se soigner, tandis que d'autres peuvent se soigner toutes seules. Une troisième interprétation possible serait que l'addiction est une maladie pour ceux qui ont besoin d'un traitement médical et pas pour ceux qui se soignent tout seuls ou qui s'arrêtent tout seuls.

Philippe Batel
M. Farro nous propose trois modèles. La maladie addictive serait une maladie chronique qui, une fois installée, n'aurait pas d'issue spontanée, les sujets ayant la capacité ou non de la mettre en rémission.

Harald Klingemann
Les grandes enquêtes représentatives ont montré que le comportement addictif est très variable, ce qui contredit l'idée selon laquelle il s'agit d'une maladie qui progresse automatiquement s'il n'y a pas d'intervention. Par exemple, on observe une diminution de la consommation avec l'âge.

Philippe Batel
Tout à fait, mais on peut comparer la maladie addictive à d'autres maladies, comme des maladies chroniques. Beaucoup de maladies guérissent aussi vite avec ou sans traitement. Je pense notamment à la grippe. Ce qui n'empêche pas un grand nombre de laboratoires pharmaceutiques de proposer des traitements contre la grippe. Cette question de la stabilité de la maladie addictive est posée en miroir sur ces questions de rémission spontanée. Pour vous, les maladies addictives sont-elles une entité éminemment stable dont il va falloir sortir, soit en puisant dans ses propres ressources, soit en allant chercher un traitement formel ? Et peut-on imaginer qu'il existe un modèle d'épuisement spontané de l'addiction ?

Harald Klingemann
Il est important de savoir que ces procédés de changement sont très individualisés. Nous savons maintenant qu'il existe des facteurs exogènes comme le soutien social, que l'environnement est très important pour déclencher le processus. Mais du point de vue de la recherche, nous ne sommes pas encore certains de ce qui se passe sur le plan individuel. Il est très important de renforcer la volonté d'abstinence ou de réduction de sa consommation.

Bertrand Nalpas
Les trois orateurs sont d'accord pour dire que la population qui se soigne sans traitement est tout de même moins sévère que celle que nous avons l'habitude de voir en consultation. Cela justifie le repérage précoce et les interventions brèves. D'autre part, s'ils sont moins abstinents, c'est-à-dire qu'ils vont plutôt vers une réduction de la consommation, c'est peut-être un message qu'il faut changer dans nos approches thérapeutiques. C'est valable pour les équipes médicales, mais peut-être aussi pour les mouvements d'entraide. Troisièmement, peut-être faut-il développer les autres outils, comme les « Web bases » (??). A cet égard, il existe un site canadien extrêmement bien fait qui permet une autoévaluation avec une prise en charge.
Le système de soins français promeut aujourd'hui l'automédication. Faut-il faire la même chose avec la pathologie alcoolique et envisager de mettre en vente libre les médicaments qui aident à réduire sa consommation ?

Philippe Batel
Y compris ceux qui ne sont pas encore sur le marché et qui font débat. Merci pour cette analyse éclair, en particulier sur cette question de balance entre une population qui va chercher du soin parce qu'elle a des indices de sévérité, et une autre qui serait moins atteinte. Le devenir de ces deux populations est aussi différent en termes de complétion de la rémission, puisque l'une est orientée vers l'abstinence, ce qui prouve que les traitements sont probablement encore beaucoup orientés vers l'abstinence, et que l'autre s'auto-soigne et est

plutôt dans une rémission dite incomplète, ou en tout cas une stabilisation dans des consommations à risque faible.
Pensez-vous que les patients qui ne vont pas chercher de traitement formel sont plutôt dans une consommation à faible risque parce qu'ils refusent la question de l'abstinence ? Pouvons-nous changer quelque chose à cela pour augmenter le nombre de personnes prises en charge ? D'autre part, quid de l'automédication et de la promotion de l'automédication ? Est-elle intéressante sur la réduction du coût des soins et peut-elle être promue en toute sécurité ?

José Luis Caballo
J'ai évoqué tout à l'heure la vaste étude menée aux Etats-Unis qui comparait la population avec traitement et la population sans traitement. Les résultats montrent que l'abstinence est plus fréquente dans les groupes qui ont cherché des traitements et sont revenus à une consommation contrôlée. Mais cela renvoie au fait que les systèmes de traitement ont leurs limites, et que l'abstinence est le seul objectif des traitements. Par conséquent, les personnes qui aimeraient d'autres types de changement n'y trouvent pas leur compte.

Hans-Jürgen Rumpf
Il faut promouvoir le changement de comportement spontané, en mettant l'accent sur le fait que certains problèmes sérieux ne peuvent être gérés par soi-même. Il faut des interventions minimales permettant de déclencher ce que les gens peuvent faire seuls, et si cela ne suffit pas, leur dire que le système de traitement peut alors intervenir. L'automédication est un autre problème. Les traitements pharmaceutiques ont des effets secondaires et je n'encourage donc pas ce genre d'attitude.

De la salle
Quel est l'impact des ressources personnelles et du soutien social sur la gestion des problèmes ? Existe-t-il un lien entre les deux ?

Hans-Jürgen Rumpf
Le soutien social est important. Mais le mécanisme du copying (??) démontre clairement que ceux qui guérissent seuls utilisent souvent des méthodes cognitives de pensée positive.

Patricia Carrieri
Vous avez proposé un modèle « step care » (??). Est-il prouvé scientifiquement que c'est le meilleur modèle pour l'addiction à l'alcool ou à la drogue ? Ne doit-on pas commencer avec des traitements plus efficaces pour modifier le comportement le plus rapidement possible ? Je ne suis pas convaincue que l'approche « step care » soit la meilleure dans toutes les situations. Quelle est votre opinion ?

Hans-Jürgen Rumpf
Des éléments prévisionnels ou des marqueurs peuvent être utilisés pour tester le traitement proposé à une personne. Si celle-ci a déjà reçu des traitements, il n'y aura pas d'intervention minimale. Ces marqueurs peuvent éclairer sur le niveau d'intervention le mieux adapté. Commencer avec une intervention minimale est plus efficace d'un point de vue économique. Nous avons comparé le coût des interventions en step care et celui d'une intervention unique. Le coût était identique et l'efficacité égale, mais la durée d'intervention était nettement inférieure pour le groupe step care.

Harald Klingemann
Par rapport aux bases empiriques d'un tel modèle, on peut dire que dans la grande majorité des groupes cibles, les interventions minimales sont très efficaces. D'autre part, le modèle prévoit à quel moment et à quel niveau l'intervention doit commencer. Ce n'est pas aléatoire. L'aspect du coût est important, mais l'aspect éthique également. Il ne faut pas oublier qu'un traitement intensif est également très invasif. Le respect de l'individu est tout à fait essentiel.

Philippe Batel
Merci de nous avoir rappelé l'aspect éthique de ces questions. Nous allons conclure cette session en remerciant la MILDT d'avoir inclus ce thème qui me paraît très important et en plein essor de recherche.

Session 7

Comment mieux organiser la recherche sur la prise en charge des addictions au niveau européen ?

Table ronde

Frédéric Rouillon, Président de séance et modérateur, Hôpital Sainte Anne
Cette table ronde fera l'objet de trois interventions puis un certain nombre d'experts viendront nous rejoindre pour une discussion. Je vais d'abord passer la parole à Caroline Hager, représentante de la Direction générale de la Justice à Bruxelles qui va intervenir sur les rapports entre liberté et sécurité, selon le point de vue de la Commission Européenne pour ce qui est de l'organisation de la recherche dans les vingt-sept pays de l'Union Européenne.

• Présentation des premiers résultats du rapport commandité par la DG Justice, Libertés et Sécurité de la Commission européenne sur l'organisation de la recherche sur les drogues dans les 27 pays de l'Union

Caroline Hager, DG Justice - Bruxelles
Je vais vous parler des politiques de recherche dans l'Union Européenne. Les vingt-sept pays se sont mis d'accord sur un programme européen qui va se poursuivre jusqu'en 2012. L'objectif de cette stratégie est d'assurer un niveau de protection en réduisant l'utilisation des drogues au sein de l'Union Européenne. Un des objectifs clés est également de mettre à disposition davantage d'informations et de faire de plus en plus d'études de recherche pour mieux comprendre les tenants et aboutissants du problème de la drogue. Ce colloque organisé par la présidence française est une vraie contribution à cet objectif.
La stratégie européenne comprend deux plans d'action. Le plan 2005-2008 comprend quatre-vingts actions destinées à assurer la coordination des différentes institutions dans le domaine de la justice pénale, des relations extérieures, en ligne avec la stratégie européenne, c'est-à-dire plus d'informations, plus d'études, plus de recherches. Il s'agit d'encourager la recherche dans le domaine des drogues et de créer des réseaux d'excellence dans la recherche dans ce

domaine. Le second plan d'action est en préparation. Avant de soumettre le second plan d'action, nous avons procédé à une évaluation grâce à Europol, aux Etats membres et à différentes ONG.
Certaines conclusions de cette évaluation du plan d'action sur trois ans montrent une diminution du nombre de décès liés à la consommation de drogue et de personnes atteintes par le VIH du fait de l'injection de drogue. Elles mettent également en exergue un vaste éventail de réponses au problème de la drogue incluant la prévention, le traitement, la réduction des risques, la réhabilitation, et les mesures prises pour réduire les délits tels que le trafic de drogue. Plusieurs disciplines sont concernées par cette question, d'où la complexité de la recherche, et nombreux sont les acteurs et partenaires. Les différents pays de l'Union Européenne ont des pratiques et des traditions qui leur sont propres. Le fait qu'ils arrivent à travailler ensemble au sein de ce cadre européen est un point très positif. Les politiques en matière de drogue sont de plus en plus convergentes. Néanmoins, il est très difficile de trouver des bonnes informations pour asseoir ces politiques. Des lacunes persistent au niveau des connaissances. Les Etats membres investissent dans des programmes de recherche et nous encourageons cette collaboration.
D'une part, il faut davantage stimuler la coopération entre les équipes de chercheurs. D'autre part, les priorités en termes de recherche ont besoin d'être mieux identifiées dans ce domaine. Enfin, il faut une approche coordonnée entre les parties prenantes et les bailleurs de fonds.
Les conclusions de l'évaluation sous-tendent le nouveau plan d'action 2009-2012 qui a été adopté le 8 décembre dernier. Je tiens à féliciter la présidence française d'être parvenue à ce qu'un accord soit conclu sur ce plan d'action. Ce plan s'appuie sur les résultats du précédent plan et sur la stratégie de l'Union Européenne. Notre objectif est d'encourager la recherche, mais l'accent est mis sur la responsabilité des Etats membres et de la Commission pour aider à identifier les priorités de recherche au sein de l'Union Européenne et les mécanismes nécessaires pour générer des nouvelles connaissances et mettre en place de nouvelles stratégies.
Comment l'Union Européenne peut-elle améliorer et renforcer sa capacité en termes de recherche ? Quelle est la situation de l'Union Européenne par rapport à la recherche ? Deux rapports apportent une réponse à ces questions. Le rapport de l'European Monitoring Center a été publié en septembre dernier, et l'analyse comparative de la recherche dans le domaine des drogues illicites dans l'Union Européenne mais qui couvre également les domaines de la criminologie, les technologies de détection.
Pour conclure, quelques mots sur le 7ème programme cadre destiné à soutenir la recherche et le développement au niveau européen, qui vient s'ajouter aux programmes de recherche nationaux. Les projets nationaux doivent avoir une valeur ajoutée au niveau européen, l'idée étant également de fournir des opportunités pour des chercheurs individuels. Les priorités de ce programme doivent rentrer dans le cadre juridique. Les priorités sont définies annuellement par les comités du programme. Ce 7ème programme cadre n'a pas d'objectif explicite dans le domaine des drogues illicites. Le coût de ce programme s'élève à 30 millions d'Euros. Il est basé sur la coopération des différents programmes, et notamment de trois programmes qui nous intéressent dans le domaine de la drogue, à savoir la santé, la recherche socioéconomique, et la sécurité.
Le programme santé inclut des recherches sur les maladies du cerveau et la santé publique. Le programme de recherche socioéconomique inclut des recherches sur la promotion de la santé, la prévention, et les stratégies familiales. En plus des programmes de coopération, il y a, d'une part, le Ideas Program, qui apporte son soutien à la recherche aux frontières de la science. Les projets sont jugés d'après leur excellence ; et, d'autre part, le People Program qui concerne la mobilité et le développement de carrière pour les chercheurs ; enfin, le Capacities Program, qui concerne le développement des infrastructures dédiées à la recherche.

Le site Cordis du 7e programme cadre fournit de nombreuses informations. Il existe dans chaque pays des points de contact nationaux. La France en compte trois. En ce qui concerne l'information sur la politique européenne en matière de drogue, il est également possible de consulter le site ec.europa.eu/justice et celui du monitoring center.

Frédéric Rouillon
La seconde intervention est celle de M. Roland Simon, qui travaille à l'Observatoire Européen des Drogues et de la Toxicomanie, qui va présenter le rapport de synthèse de l'Observatoire Européen sur les activités de recherche de l'Union Européenne, c'est-à-dire des différents observatoires nationaux.

• Présentation du rapport de synthèse établi par l'Observatoire européen des drogues et des toxicomanies (OEDT) sur l'état de la recherche sur les drogues dans l'Union européenne

Roland Simon, Observatoire Européen des Drogues et de la Toxicomanie
Nous avons essayé d'obtenir des informations complémentaires à l'étude JLS qui sera publiée d'ici quelques mois. Nous avons trouvé 70 centres spécialisés sur les drogues dans l'Union Européenne. Un tiers sont des centres de recherche publique, un tiers des universités, et un tiers des centres et instituts de recherche privés. Et les points focaux Retox qui sont des centres spécialisés dans la recherche sur les drogues.
Le financement de la recherche est relativement stable, mais insuffisant pour couvrir les besoins. Dans le cadre de la santé et des sciences sociales, la recherche sur les drogues est souvent en concurrence avec d'autres sujets tels que le diabète, et il est plus difficile d'obtenir des budgets pour la recherche dans ce domaine. Dans certains pays, les financements sont coordonnés et bien concentrés. D'autres bénéficient de financements parallèles avec très peu de coordination et une efficacité moindre.
La recherche ayant le plus de chance d'être financée concerne la prise de décision. Les études d'évaluation sont réalisées assez fréquemment. 50% des recherches sont dédiées à la prévalence de l'incidence et aux schémas d'utilisation de drogue. Un tiers des recherches concerne les réponses apportées. Au total, plus de cent articles ont été publiés dans la presse scientifique et généraliste en 2006. Les journaux scientifiques jouent un rôle important dans les différents pays et peuvent être une plate-forme d'échange pour les gens qui travaillent dans ce domaine. De nombreux sites Web et abstracts sont mis à disposition.
Nous avons comparé la situation de 2006 avec les résultats d'un séminaire financé par la Commission en 1996. On constate une amélioration, de meilleurs canaux de distribution pour la recherche et une meilleure communication entre les praticiens, les politiques et les chercheurs. Nous avons une meilleure structure au niveau de la recherche, mais des questions restent toutefois à résoudre dans un grand nombre de domaines. Le financement ne répond pas aux besoins, notamment en matière d'études longitudinales. Les priorités doivent en permanence être rééquilibrées entre la recherche médicale, la recherche fondamentale et les sciences sociales. Dans les nouveaux Etats membres, les besoins ne sont pas les mêmes en termes de recherche, et nous sommes confrontés au problème de la mise en œuvre des résultats de la recherche. Une meilleure synergie est nécessaire non seulement au sein des Etats membres mais entre les Etats membres.
Comment mieux organiser la recherche sur les drogues au niveau européen ? Caroline Hager vous a déjà donné quelques pistes de réflexion. Quand on parle de l'Europe, ce sont les agences, la Commission, les Etats membres, qui ont un intérêt commun. L'Europe peut aider à l'échange et à la coopération entre les instituts de recherche et les chercheurs dans les

différents pays. L'Europe peut également contribuer à relier les activités nationales, à collecter les résultats nationaux. Elle peut aussi financer la recherche lorsque la situation est propice. L'Europe peut contribuer à améliorer les synergies lorsque les normes sont communes. Incant en est un bon exemple, et nombreux sont les pays confrontés à l'augmentation de l'utilisation du cannabis et donc au besoin d'assistance, de soutien et de programmes d'approche thérapeutique.
Le financement de la recherche peut aider à trouver des réponses, mais plutôt que de le faire dans chaque pays en parallèle, mieux vaut travailler ensemble et utiliser les fonds sur un projet commun. Le problème rencontré dans les différents pays est très similaire, à savoir le traitement des personnes addictes, qui nécessite de travailler plus avant et de renforcer la recherche. Nous avons entendu parler des communautés thérapeutiques où l'efficacité reste encore une question ouverte. Elles jouent un grand rôle en termes de traitement, et ce à travers toute l'Europe. Nous avons également entendu parler des interventions assistées par Internet. Une façon d'avancer serait de travailler plus ensemble plutôt qu'en parallèle et de mieux relier les projets et les résultats, étant donné que les fonds sont limités.
Pour attirer les jeunes chercheurs dans le domaine de la drogue, l'Europe pourrait mettre en place un marché. En matière de communication, nous avons besoin d'un système de référencement permettant d'avoir accès à toutes les publications. Beaucoup de chercheurs utilisent Medline qui permet de consulter les revues spécialisées. Et l'European Monitoring System essaie de jouer son rôle. L'Internet est des supports les plus prometteurs pour diffuser l'information. Nous avons travaillé à développer ce concept, et nous avons lancé cette année le portail des bonnes pratiques sur la prévention générale.

Frédéric Rouillon
Je vous propose de passer à la troisième communication de Florence Mabileau sur la présentation des registres on line, des recherches conduites par les différents observatoires des drogues et des toxicomanies en Europe.

• Présentation du registre en ligne des recherches en cours sur les drogues dans les différents pays du Conseil de l'Europe

Florence Mabileau, WHOMSLEY, Plate forme « recherche » du Groupe Pompidou du Conseil de l'Europe - Strasbourg
Merci à la MILDT d'avoir invité le Groupe Pompidou à participer à ce colloque. Je vais vous parler du registre en ligne sur les projets de recherche concernant les drogues, mais je ne peux le faire qu'en présentant tout d'abord le Conseil de l'Europe et le Groupe Pompidou. Je passerai ensuite à la description du registre.
Le Conseil de l'Europe a été créé en 1949. C'est la plus ancienne organisation politique du continent. Elle a donc été créée tout de suite après la Seconde Guerre mondiale, et c'est le moment où les pays ont décidé de s'organiser et de créer ce Conseil de l'Europe, dont l'idée avait déjà germé dans l'esprit de Winston Churchill en 1946, qui avait alors parlé de créer une sorte d'Etats-Unis d'Europe. Le Conseil de l'Europe vise à promouvoir la démocratie et à protéger les droits de l'homme. La Cour Européenne des Droits de l'Homme, dont le siège est à Strasbourg, vise à protéger l'Etat de droit dans quarante-sept Etats membres. Le Parlement européen se réunit une semaine par mois à Strasbourg et a utilisé pendant de très nombreuses années l'hémicycle du Conseil de l'Europe. L'autre lien entre le Conseil de l'Europe et l'Union Européenne est qu'aucun des Etats membres de l'Union Européenne n'est devenu membre de l'Union sans d'abord passer par le Conseil de l'Europe.

Le Groupe Pompidou a été créé en 1971, à l'initiative du Président Georges Pompidou, au moment de la French Connexion, c'est-à-dire du trafic de drogue qui sévissait alors entre Marseille et les Etats-Unis. C'est à cette époque que le Président Pompidou a proposé à ses collègues de la Communauté Economique Européenne de créer une instance gouvernementale qui coopèrerait en matière de lutte contre l'abus et le trafic illicite de drogue. Le Groupe Pompidou a ensuite été intégré au Conseil de l'Europe en 1980. Aujourd'hui, ce groupe réunit trente-cinq des quarante-sept Etats membres du Conseil de l'Europe, c'est-à-dire que trente-cinq Etats du Conseil de l'Europe ont décidé de signer cet accord de coopération en matière de drogue.
La coopération du Groupe Pompidou s'étend au-delà de ses Etats membres, puisque nous travaillons aussi avec des pays de l'Est non membres du Groupe Pompidou, notamment l'Ukraine, et en Méditerranée avec le réseau MedNET, réseau de coopération qui s'étend à l'Afrique du Nord et au Liban.
Quel est le rôle du Groupe Pompidou ? Plusieurs instances s'occupent de toxicomanie, et la spécificité du groupe n'est pas de définir une stratégie européenne en matière de drogue, mais de contribuer dans chacun de ces Etats membres à l'élaboration de politiques multidisciplinaires, couvrant aussi bien l'aspect réduction de la demande que réduction de l'offre. Nous préconisons que ces politiques soient fondées sur des connaissances validées, c'est-à-dire provenant de la recherche. Ce faisant, le Groupe Pompidou essaient de relier les politiques, la pratique et la science. C'est un forum multidisciplinaire réunissant des responsables politiques, des professionnels, des chercheurs, qui échangent ainsi des idées, des expériences, de meilleures pratiques sur les divers problèmes posés par l'abus de trafic de stupéfiant. Enfin, il assure une fonction de liaison entre Etats membres et Etats non membres de l'Union Européenne.
La triangulaire politique, pratique et recherche se retrouve dans le fonctionnement du Groupe Pompidou. Il adopte un programme de travail, adopté par les ministres chargés des questions de toxicomanie. Ces ministres nomment dans chaque pays des correspondants permanents qui représentent les 35 Etats membres. Ces hauts fonctionnaires mettent en œuvre le programme de travail. Il est alors mis en place, traité par des forums d'experts ou plates-formes qui traitent les différentes questions allant de la prévention, de la prise en charge thérapeutique, du traitement, de la recherche, de l'éthique, et de la justice pénale. Le secrétariat est à Strasbourg, au sein du Conseil de l'Europe. Nous sommes douze personnes qui préparons les activités de ces différentes plates-formes, et je m'occupe plus particulièrement de la plate-forme recherche et du réseau MedNET.
La plate-forme recherche est à l'origine de la création du registre. Avant la mise en place de cette plate-forme recherche, nous avions le groupe des experts en épidémiologie. Celui-ci a été institué au début des années 1980, au moment où il n'existait pas en Europe de recherche sur les toxicomanies. Ce groupe d'expert a travaillé à la mise en place et au développement d'indicateurs. L'étude multiville, qui était un réseau des différentes capitales européennes, avait mis en place dans chaque ville un système d'observation, de recueil de données. Nous avons arrêté cette collecte de données avec la création de l'Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies, lequel avait été recommandé dans la première étude multiville en 1987. On voit déjà le décalage entre la recherche et la prise de décision politique. Cette recommandation de 1987 a ensuite été concrétisée, réalisée, mise en place par la création de l'Observatoire beaucoup plus tard. L'Observatoire utilise les travaux du Groupe Pompidou en se basant notamment sur les indicateurs que nous avions développés, notamment l'indicateur première demande de traitement.
Notre plate-forme de recherche a connu une certaine période de flottement durant laquelle nous avons trouvé notre raison d'être qui est d'encourager une meilleure utilisation des connaissances scientifiques dans les politiques et les pratiques et de signaler à nos

correspondants permanents, à nos politiques les nouvelles connaissances émanant de la recherche, tant dans le domaine social, psychologique, que biomédical, et d'encourager l'interaction entre ces diverses disciplines. Nous travaillons avec plusieurs réseaux d'experts.
Comment le registre est-il né ? En 2004, nous avons décidé d'organiser une conférence sur le moyen de rapprocher la recherche, les politiques et les pratiques de terrain. Cette conférence faisait le bilan des recherches en épidémiologie, et nous avions demandé à Richard Darnold (??), épidémiologiste de renom, d'élaborer pour nous un document de travail pour cette conférence. A l'issue de cette conférence, il est ressorti que l'absence d'échange d'informations, de connaissances sur la recherche en matière de drogue, constituait une lacune majeure. Nous avons alors proposé à nos correspondants permanents d'organiser des ateliers nationaux regroupant des chercheurs et des politiques pour discuter de ce problème. Mais nos correspondants permanents n'ont pas adopté cette idée. Nous avons persévéré, et l'année suivante, nous avons décidé de proposer, plutôt pour la communauté des chercheurs, l'idée de lancer un registre en ligne sur la recherche en cours sur les drogues. L'idée était d'identifier qui faisait quoi dans la recherche en matière de drogue. Nous avons lancé ce registre en consultation avec l'Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies.
La page d'accueil de notre site propose l'accès au registre, aux activités et aux publications produites par la plate-forme recherche. Une publication très récente ayant pour titre « D'une politique sur les drogues illégales vers une politique sur les substances psychoactives » va bientôt être mise en ligne sur notre site. Elle nous a été commanditée par la Suisse.
L'objectif du registre est donc d'identifier les chercheurs européens qui travaillent sur la recherche sur les drogues et de voir les projets sur lesquels ils travaillent en ce moment. Nous nous sommes limités aux projets en cours car nous avons estimé que les projets terminés devaient certainement faire l'objet d'articles ou figurer dans des revues spécialisées, et qu'ils étaient faciles à trouver.
Ce registre fonctionne sur une base volontaire. Nous avons invité plusieurs réseaux de chercheurs à s'enregistrer et à consulter le registre. Nous avons lancé une première version en 2007, puis sur la base des commentaires que nous ont faits les chercheurs, nous avons amélioré le registre et lancé une seconde version en 2008. Aujourd'hui, au bout de presque deux ans, 500 personnes se sont enregistrées, parmi lesquelles 330 chercheurs, et parmi ces chercheurs, certains ont bien voulu fournir des informations sur leurs projets ; sachant que nous avons 114 projets enregistrés. Le registre est accessible en français et en anglais, il contient le manuel d'utilisation.
Que permet ce registre ? Soit vous décidez de le consulter pour voir ce qu'il contient, et vous pouvez voir les projets qui ont été introduits dans le système par les chercheurs, vous pouvez trouver les coordonnées des chercheurs et des instituts de recherche associés à ces chercheurs. Vous pouvez également voir quels sont les organismes qui financent les projets de recherche. Vous pouvez trouver tous les instituts de recherche dont la liste nous a été donnée par nos correspondants permanents. Soit vous souhaitez aller plus loin et vous enregistrer en tant que chercheur, auquel cas vous indiquez votre adresse, votre discipline, votre institut de recherche. Vous pouvez aussi donner des informations sur les projets, le sujet de recherche, les chercheurs avec lesquels vous travaillez. Vous pouvez indiquer ou non le budget, ainsi que l'organisme de financement. A tout moment, vous pouvez mettre à jour des informations. Vous pouvez aussi faire appel à collaboration, soumettre des appels d'offres, mais ces deux dernières fonctions n'ont pas été beaucoup utilisées jusqu'à présent.
Si vous souhaitez avoir des informations sur ce qui se passe en France, vous sélectionnez le pays, puis un des projets qui vous intéresse. S'afficheront alors le titre du projet, le résumé du projet, la discipline concernée, l'organisme de financement, l'institut de recherche auquel est rattaché le projet, et les chercheurs associés.

Quelles sont les perspectives d'évolution du registre ? Je rappelle que le registre est né du constat de l'absence d'échange d'informations. Le nombre d'inscrits montre qu'il a suscité un intérêt parmi les chercheurs. Nous avons donc envie de poursuivre. Son exhaustivité dépend des chercheurs. Plus le registre sera alimenté et plus il reflètera l'état réel de la recherche en Europe. En même temps, nous considérons que c'est un instrument qui facilite la communication directe entre les chercheurs. Il ne se substitue pas à la communication qui a lieu lors de rencontres de ce type. Il reste souple et évolue d'après les demandes de ses utilisateurs. Chaque fois que nous recevons des commentaires des utilisateurs, nous essayons de les intégrer et de voir comment nous pouvons améliorer le registre. Pour l'instant, il se limite aux projets en cours, mais la dernière évaluation montre que beaucoup de chercheurs nous ont demandé d'intégrer aussi les projets terminés afin d'avoir une meilleure image de ce qui se fait par chaque chercheur ou institut de recherche. Enfin, le registre permet aux chercheurs de communiquer des informations non seulement à d'autres chercheurs, mais aussi à tous ceux qui sont intéressés par les travaux de la recherche, qu'il s'agisse des administrations ou des politiques. Enfin, il donne un aperçu de la situation de la recherche, pays par pays, qui peut être utile pour définir des priorités et encourager des politiques basées sur des preuves. Cet aspect est ressorti du rapport de l'OEDT sur la recherche.
En conclusion, les toxicomanies sont un phénomène complexe. La recherche en toxicomanie touche de ce fait plusieurs domaines, du social, du psychologique, du biomédical, et bien d'autres disciplines. Dans le registre, nous avons listé vingt-six disciplines concernées par la recherche en toxicomanie. Nous avons repris cette liste d'un registre irlandais sur la recherche. Pour que l'information sur cette recherche devienne moins complexe, plus transparente, le registre représente un premier pas.

Frédéric Rouillon
Je précise que Madame Dominique Douguet de la Mission d'Appui Scientifique du ministère de la Santé va représenter le ministère français de la Santé. Madame Valérie Pécresse étant prise par d'autres obligations, elle ne pourra malheureusement pas clôturer ce colloque, ce dont elle est désolée. Elle sera représentée par son Conseiller spécial Recherche qui viendra clôturer ce colloque.
Nous accueillons à cette table ronde des représentants du monde de la recherche qui se réalise, avec des directeurs de recherche de l'Inserm, comme Jean-Antoine Girault, des représentants du ministère de la Recherche, et de l'Europe.

Harald Klingemann
Par rapport au registre du Groupe Pompidou, quels sont les critères plus stricts de l'emploi de ce registre ? N'existe-t-il pas d'autres registres dans ce domaine ? Est-il vraiment utilisé ? Combien de fois a-t-il été utilisé cette année par des chercheurs qui ne font pas partie des 114 projets enregistrés ? Comment limiter le discours aux drogues illégales alors que nous savons que la consommation multiple est fréquente ? Je comprends les contraintes politiques, mais je pense qu'il est presque dangereux de donner des recommandations qui se limitent au champ des drogues illicites. Dans beaucoup de pays, le système de traitement favorise les drogues illicites, mais les maladies provoquées par le tabac et l'alcool sont plus nombreuses.

Richard Muscat, Plate forme recherche du Groupe Pompidou, Conseil de l'Europe
Nous constatons que les chercheurs soumettent leurs projets, produisent des abstracts. C'est la raison pour laquelle nous sommes confiants et que nous continuons à développer le registre pour avoir une base de données européenne sur qui fait quoi dans tel ou tel pays. (coupure de 54' 10 à 59' 27).

Intervenante, DG Recherche Santé Union Européenne
Sur la question de l'absence de ligne de recherche spécifique pour soutenir la recherche sur les addictions, la réponse est assez simple. Les lignes de recherche sont définies à un niveau supérieur, plus global. On parle, par exemple, de recherche sur les neurosciences, on ne va pas dans le détail des sujets. Mais il est clair que plusieurs thématiques offrent des possibilités d'entrée pour des recherches liées au domaine des addictions. En ce qui concerne plus précisément le thème de la santé, des projets ont été soutenus dans le 6ème programme cadre et il y en aura certainement dans le 7ème programme. Le programme de travail est défini annuellement. Il laisse la place à une certaine évolution au cours de cette année du programme et des sujets de recherche liés à la thématique des addictions sortiront certainement dans le futur.

Jean-Antoine Girault, INSERM
Beaucoup d'éléments que nous connaissons actuellement sur la toxicomanie en général tirent leur origine dans les progrès réalisés dans le domaine des neurosciences fondamentales. Il est essentiel que ce soutien progresse. La recherche européenne compte un grand nombre d'excellents chercheurs et beaucoup des découvertes importantes faites dans ce domaine ont été réalisées dans différents pays européens. Si l'on compare le soutien apporté par l'Europe ou les différents Etats membres à celui apporté aux Etats-Unis, on peut identifier une absence de soutien ciblé sur les problèmes de toxicomanie. Aux Etats-Unis a été créé un institut entièrement dédié à la recherche sur la toxicomanie, et sans doute pouvons-nous regretter de ne pas avoir une telle instance en Europe qui puisse soutenir aussi bien la recherche très biologique, moléculaire ou cellulaire, que comportementale, que les neurosciences cognitives, l'imagerie cérébrale etc.

Caroline Hager
Dans d'autres domaines de la recherche, les Etats-Unis dépensent des milliards de plus qu'en Europe. Je pense qu'il vaudrait mieux créer un réseau européen plutôt qu'une nouvelle agence ; sachant qu'il existe déjà trente agences communautaires. Je ne suis pas certaine que les Etats membres soient prêts à investir dans une nouvelle agence. Le mieux est d'avoir une approche étape par étape pour voir où il est nécessaire de faire de la recherche. C'est ce que nous allons faire lorsque nous disposerons des résultats de cette étude. Ce sera discuté par le Horizontal Drugs Group. L'Union Européenne intervient en complément des actions nationales, et la situation en Europe est très différente de celle aux Etats-Unis où 95% du financement pour la recherche provient de ressources nationales. L'Union Européenne n'atteindra jamais les niveaux de financement américains, mais nous souhaitons nous concentrer sur la coopération entre les pays membres et l'Union Européenne pour arriver à identifier les possibilités de coopération.

Patricia Carrieri
C'est une très bonne initiative qui pourrait également avoir des conséquences tout à fait intéressantes pour l'accès au soin dans certains pays, notamment les pays de l'Europe de l'Est où nous avons encore des problèmes d'accès au soin, surtout pour la dépendance aux opioïdes qui entraîne de nombreux problèmes de santé publique, comme le VIH ou les hépatites. Un des problèmes que nous rencontrons dans ces pays, c'est qu'ils doivent tout d'abord réaliser leurs propres études pour montrer l'efficacité. Avez-vous prévu une action spécifique pour ces pays afin d'impliquer davantage les équipes de recherche sur le territoire et leur permettre de nouer des liens avec les autres équipes de recherche qui peuvent les aider à mettre en place ce type d'étude ?

Frédéric Rouillon
Lorsque vous parlez de l'évaluation de l'efficacité de produits dans des pays qui souhaitent s'approprier telle ou telle stratégie thérapeutique, s'agit-il de médicaments ?

Patricia Carrieri
Non, je parle des traitements de substitution en général dans les pays d'Europe de l'Est où nous rencontrons des problèmes majeurs de VIH et d'accès aux traitements de substitution. Ils démarrent dans certains pays, mais la couverture est très faible, et il faut arriver à convaincre les personnels soignants que ces traitements sont efficaces. Comment faire pour impliquer les équipes de recherche de ces pays, car c'est, à mon avis, la seule façon de montrer le bien-fondé en santé publique de ce type d'initiative.

Frédéric Rouillon
Il s'agit de sensibiliser les pays utilisateurs au-delà de l'aspect réglementaire. Car sur le plan réglementaire, l'EMEA statue sur l'autorisation de mise sur le marché des médicaments pour toute l'Europe.

Patricia Carrieri
Il s'agit d'utiliser la recherche pour faciliter l'accès, mener des expériences pilotes.

Frédéric Rouillon
Concernant les substitutions, il y a des résistances idéologiques dans certains pays.

Roland Simon
Vous souhaitez que la recherche soit un outil pour mettre en place des thérapies de maintenance. Le European Drugs Monitoring Center ne dispose pas des moyens nécessaires, mais nous nous efforçons d'impliquer les experts des pays d'Europe de l'Est dans tous les groupes. Toutefois, dès que l'on sort des capitales, c'est plus difficile. Nous essayons de trouver des lignes directrices en nous basant notamment sur les études Cochrane, c'est-à-dire une sorte de consensus européen qui pourrait aider à mettre en place ce type d'intervention.

Richard Muscat
Le Groupe Pompidou a une certaine expérience dans ce domaine. Une initiative est en cours au Maroc, financé par la France, et nous fournissons les experts pour les aider à mettre sur pied un programme. Nous l'avons fait également en Algérie, au Liban. Mais ce sont les pays eux-mêmes qui doivent en faire la demande.

De la salle
Je pense qu'il y a plusieurs malentendus. D'une part, l'observation n'est pas de la recherche. A l'heure actuelle, nous faisons essentiellement de l'épidémiologie descriptive et non de l'épidémiologie analytique ou évaluative. D'autre part, le champ des addictions n'est pas un champ de recherche. Les neurosciences se sont saisies des drogues illicites pour mieux comprendre et analyser les mécanismes de transmission synoptiques etc. ; les sociologues qui ont travaillé sur les banlieues se sont saisis des jeunes toxicomanes pour mieux saisir ce qui se passait dans les banlieues ; les économistes se sont saisis des drogues pour mieux comprendre les économies souterraines. Mais ce n'est pas un champ de recherche pérenne. C'est là que réside la difficulté. Il faudrait un lieu permanent qui pourrait soutenir les équipes de recherche qui rejoignent ce secteur comme objet de recherche. Il faudrait pouvoir leur assurer une certaine pérennité pendant un temps. Les quelques sociologues qui s'étaient engagés il y a quinze ans sur cette question sont partis dans d'autres disciplines. Les juristes ont quitté le

champ, il n'y a pas d'historien, les économistes sont très peu nombreux. Les neurosciences ont permis une explosion des travaux dans notre secteur, mais rien ne dit que cela va perdurer. Il faut une construction, et je pense qu'elle ne peut se faire qu'au niveau européen, qui permette d'assurer une permanence du développement de la recherche dans ce secteur.

Jacques Demotes-Mainard, Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche
En Europe, rien ne se fait s'il n'y a pas une initiative de quelques Etats membres ou d'un Etat membre. La France a été moteur dans un certain nombre d'actions, en particulier dans le domaine des maladies rares parce que la France avait un plan maladies rares, et du coup, elle a eu un impact sur la structuration de la recherche dans le domaine des maladies rares en Europe, sur la structuration des centres de référence et des réseaux de centres de référence en Europe, et sur la structuration d'un ERA-NET qui permet le financement de projets multinationaux. Le Plan Alzheimer va certainement avoir également un impact au travers d'un mécanisme un peu différent qui est du joint programming, mais nous pouvons imaginer que dans la mesure où la France s'est dotée d'un plan sur la toxicomanie, elle doit avoir l'ambition d'avoir un impact en Europe. Cet impact doit toucher deux domaines. D'une part, la structuration de la recherche. C'est-à-dire que nous pouvons toujours financer des projets de recherche, mais la probabilité qu'ils soient de bonne qualité, que les consortiums soient bien équilibrés et correspondent à des compétences multidisciplinaires passe par la structuration. Pour structurer, différents outils existent, et en particulier la notion de centre de référence, qui a été développée dans le domaine des maladies rares. Il existe aujourd'hui en Europe des réseaux de centres de référence qui permettent de coupler le soin et la recherche dans toute sa verticalité, c'est-à-dire de la recherche en neurosciences jusqu'à la recherche en épidémiologie, en passant par les essais cliniques etc.
Mettre sur pied des réseaux de ce type en Europe est possible. Cela a commencé avec les maladies rares, dix réseaux sont financés à l'heure actuelle par l'Union Européenne dans le domaine des maladies rares, et nous commençons à en voir également dans les maladies non rares ; un réseau sur les troubles bipolaires ayant été mis en place récemment, financé par la DG Recherche. Certains sont au demeurant financés par la DG Recherche, par le 7ème programme cadre, d'autres sont financés par la DG Sanco, c'est-à-dire par les programmes de santé publique. On peut donc jouer sur les deux tableaux, c'est-à-dire en fonction d'une orientation plus soin ou plus recherche. Ce sont des actions structurantes que nous pourrions proposer.
Parallèlement aux actions structurantes, se pose le problème des actions de type incitatif, c'est-à-dire de quelle manière faire financer ces projets de recherche. Il existe les outils classiques du 7ème programme cadre, la priorité santé, qui permettent de financer des projets. Certains projets concernaient l'impact de l'alcoolisme ou du tabac. C'est à la communauté des chercheurs dans ce domaine de faire appel aux points de contact nationaux pour qu'ils fassent inscrire des lignes dans les prochaines éditions du 7ème programme cadre.
La seconde question qui se pose est celle de la segmentation des appels d'offres. Avoir un appel d'offres segmenté sur la toxicomanie peut être intéressant, mais c'est toujours ennuyeux pour des agences de financement de trop segmenter ces appels d'offres. Pensez-vous que promouvoir l'idée d'appels d'offres segmentés sur la toxicomanie dans tous ses aspects, des neurosciences moléculaires jusqu'à l'épidémiologie et les sciences humaines et sociales, aurait un sens ou non ?
D'autre part, ne pouvons-nous pas imaginer faire dans le champ de la toxicomanie ce qui a été fait pour les maladies rares, c'est-à-dire mettre sur pied un mécanisme de type ERA-NET dans lequel les contributions nationales – en France, ce pourraient être des financements du PHRC et de l'ANR – viendraient s'adjoindre à des contributions d'autres Etats membres qui rentrent dans ce programme européen d'ERA-NET pour avoir un appel d'offres européen commun,

unique, pour des projets dans le domaine de la toxicomanie, des neurosciences moléculaires jusqu'aux sciences humaines et sociales. Ce sont des questions que le ministère ne peut que lancer à la communauté scientifique.

Jean-Antoine Girault
Dans le contexte actuel, imaginer un NIDA européen est inapproprié, même si nous pouvons peut-être le regretter. Les appels d'offres du 7ème programme cadre sont extrêmement ciblés sur des projets qui ont été pré-identifiés dans des conditions complexes. Dans les réflexions à mener pour les programmes ultérieurs, il faudrait trouver un intermédiaire entre les sujets très larges et les sujets prioritaires, comme par exemple la toxicomanie dans tous ses aspects, et qui pourrait répondre à cet aspect incitatif.
Le second point important, qui a été abordé, c'est l'outil ERA-NET. J'avais participé pour l'Inserm à la mise en place d'ERA-NET Neuron. Ces outils sont intéressants, mais ils sont bottom-up. Il faudrait qu'un organisme national lance un programme dans ce domaine. Il faut lancer un appel à volontaires auprès des organismes.

De la salle
La proposition de M. Demotes-Mainard revient à identifier une ligne explicite. Si on veut promouvoir une action, il faut bien cristalliser quelque chose, et à ce moment-là déclarer que c'est d'un intérêt. On considère donc que dans le domaine de la santé, la problématique de l'alcool et de la toxicomanie est un réel problème, et on veut avoir une forme de réponse à ce problème. Au niveau du FP7, il y a un échelon supérieur pour décider des thématiques, mais peut-être ces personnes peuvent-elles être davantage sensibilisées. Je fais partie des sociétés savantes européennes dans le champ de la problématique alcool, et nous avons beau taper à la porte de la Commission, elle fait la sourde oreille. Si on considère que c'est un réel problème, au même titre que pour le plan Alzheimer ou le plan cancer, au même titre que l'accidentologie routière, il faut décider d'en faire un thème porteur pour lancer des actions.

De la salle
A la question de M. Demotes-Mainard de l'intérêt de faire un travail de recherche, de lancer des appels d'offres, ou d'avoir une sorte de continuité entre les neurosciences, les sciences humaines et sociales, au niveau de la recherche et du financement, en France la réponse existe. La MILDT est dotée d'un conseil scientifique qui, avec relativement peu de moyens, essaie de réaliser ce travail allant des neurosciences aux sciences humaines et sociales. Cela aurait-il un sens au niveau européen ? Pourquoi pas. En tout cas, ce n'est pas exclu et ce n'est pas une utopie.

Natacha Grenier, DG SANCO C4, Commission Européenne - Luxembourg
Je travaille à la DG SANCO, et j'interviens à ce titre. Il me paraît tout à fait important de faire la différence entre les projets de pure recherche et les projets de santé publique. Nous recevons un grand nombre de projets concernant de la recherche biomédicale, par exemple, sur les effets à long terme sur le cerveau de l'usage de cannabis. Et cela tombe vraiment dans le domaine du programme cadre de la DG Recherche. En revanche, au niveau de la DG Sanco, et donc de la Direction de la Santé Publique, il y a programme dans lequel nous cofinançons des projets drogues illicites, mais c'est plutôt dans le développement, la mise en œuvre de programmes de prévention, de traitement, de réintégration ou même de réduction des risques, tout en ayant également l'aspect évaluation. Il est difficile de savoir où est vraiment la limite au niveau des recherches. Nous avons, par exemple, le programme UDA (??) de prévention dans les écoles au niveau de la drogue et de l'alcool. Est-ce que c'est considéré comme de la recherche ou cela tombe-t-il dans le volet santé publique ? C'est un des

premiers projets à grande échelle, puisque plus de sept mille étudiants sont interviewés durant deux années consécutives, et ils espèrent pouvoir mettre en œuvre ce programme également dans la population. Quand on recherche des cofinancements, il est important de savoir à quelle porte frapper.
Autre aspect intéressant du programme de santé publique, c'est que l'on va traiter toutes les addictions ensemble, pas seulement les drogues illicites, mais aussi l'impact qu'elles peuvent avoir combiné à l'usage d'alcool, les problèmes liés à l'expansion du VIH, ainsi que la santé mentale. C'est dans ce programme que le lien va pouvoir se créer en différents déterminants de la santé.

Frédéric Rouillon
J'ai l'impression qu'on oppose toujours la recherche pure, la recherche fondamentale, la recherche neuroscientifique, neurobiologique, et la recherche en santé publique. Vous posez la question de savoir si faire de l'évaluation de stratégies de prévention est vraiment de la recherche. Oui, tout à fait. L'Evidence Based Public Health se charge de voir si telle ou telle stratégie est utile et efficiente, quels sont les moyens d'investir dans des lieux productifs pour l'amélioration de l'état de santé. Il n'y a pas lieu de faire une séparation entre une recherche qui serait noble, aristocratique, qui dominerait le monde, et une recherche un peu vaine, anecdotique, qui serait la recherche en santé publique. Le maître mot de la recherche depuis quelques années, c'est le translationnel. Ce terme sert aux neurobiologistes à aller piocher dans le vivier du politiquement correct les ressources pour alimenter la recherche au niveau neuronal. Toutes les recherches neuroscientifiques commencent d'ailleurs par « la schizophrénie est une maladie fréquente, coûteuse, invalidante » et on s'engage dans l'encéphale, l'hippocampe du rat, de la souris, du glutamate etc.
Il faut sortir de cette dichotomie, admettre que la recherche est un continuum, dont l'objectif final est la santé, et quel que soit le niveau où l'on se situe, on peut avoir un élément de progression des connaissances qui alimente l'amélioration de la santé de la population. Un exemple peut illustrer cette possibilité de continuum, c'est la génétique. Lorsque les patients porteurs d'un polymorphisme valmette du gène codant de la catécholoxine multitransférase consomment du cannabis, ils encourent un risque bien plus grand de devenir schizophrènes que des personnes qui n'ont pas ce polymorphisme génétique particulier. On peut imaginer qu'à terme, la politique de prévention de la schizophrénie essayant de s'adosser à une prévention de la consommation de cannabis cible ces sujets particulièrement à risque.
Etant donné notre difficulté d'engager une réduction du risque de consommation de cannabis au niveau de la population générale, sachant que tous nos adolescents fument du cannabis, identifions ceux qui sont à haut risque de devenir schizophrènes parmi ceux qui fument du cannabis. L'étude de Caspi permet de partir du gène, du sujet et de la population en termes de prévention. Il est donc possible de relier l'ensemble et nous devons nous nourrir des neurosciences pour faire avancer la connaissance dans le domaine de l'addictologie, mais il ne faudra pas se priver à terme de l'évaluation des stratégies thérapeutiques, voire des stratégies de prévention au niveau des populations et de la santé publique.

Etienne Apaire
Je vais émettre un vœu. Nous venons d'adopter un plan européen de lutte contre la drogue et la toxicomanie, et peut-être ce plan devrait-il être complété. Il développe l'approche traditionnelle, initiée d'abord par la France et étendue à tous les pays européens, de l'approche globale. Nous pourrions espérer qu'au nom de cette approche globale la Commission elle-même adapte ses structures et que nous puissions avoir une mission européenne de lutte contre la drogue et la toxicomanie pour mettre en œuvre cette approche globale. Pour l'instant, nous avons encore une approche par guichet. Il y a le guichet alcool

traité par la Commission, le guichet DG Recherche, le guichet DG Justice pour l'application de la loi/prévention, et j'avoue que tout cela n'est pas forcément très satisfaisant car, selon nos interlocuteurs, les gens de terrain ne savent pas très bien s'ils ont déposé un dossier devant le bon guichet ou si ce guichet est adapté.
Des projets recherche sont déposés devant le guichet santé, et cela nous rappelle la Sécurité sociale française il y a vingt ans. C'est extrêmement compliqué. Je crois qu'il faudrait une mission européenne de lutte contre la drogue et la toxicomanie et pas simplement un groupe Horizontal Drogue. Il faudrait un conseil scientifique pour animer le réseau. Dans les domaines où les Etats sont seuls compétents, on n'a pas pensé qu'il fallait créer un réseau de police, on a créé Europol. On n'a pas pensé qu'il fallait créer des réseaux de justice, on a créé Eurojust. Et il se trouve que dans un domaine dans lequel la Commission est seule compétente et toute puissante, on ne crée pas d'agence et on dit qu'il faut simplement coordonner les réseaux et les laisser fonctionner les uns avec les autres. Nous sommes au milieu du gué, mais l'Observatoire est un bon exemple puisqu'il anime et coordonne un réseau.

Jean-Antoine Girault
En arrière-plan d'un grand nombre de points qui ont été abordés, il y a aussi la conception qu'ont le public et les politiques. Il me semble important que le public soit plus conscient d'une certaine unicité malgré les différences entre les substances et l'addiction à toutes ces substances, du fait qu'il s'agit d'une maladie du cerveau, et qu'au même titre que le cancer, que les maladies cardiovasculaires, elle doit faire l'objet d'une recherche. Et cette recherche doit comprendre aussi bien les aspects épidémiologiques que les aspects plus biologiques ou génétiques. Si on faisait un sondage, j'imagine que la plupart des gens identifieraient la toxicomanie comme un problème majeur dans notre société, mais peut-être que peu d'entre eux réaliseraient que l'addiction à la drogue est en grande partie une maladie. Pour que l'Union Européenne, les politiciens, identifient ce domaine comme étant une priorité, il faut peut-être que nous, professionnels du domaine, faisions tous des efforts pour essayer de communiquer, de faire comprendre au public que le problème posé par la drogue a des composantes juridiques, légales, policières, mais que c'est aussi une maladie du cerveau.

De la salle
Je suis médecin généraliste et en contact quotidien avec les problèmes de drogue depuis trente ans. Un sujet me préoccupe. Il y a les pathologies franches, avérées, avec les substances addictives, mais il y a aussi toute la question des séquelles de la zone grise, c'est-à-dire des personnes qui ont pris des substances, éventuellement très peu, qui redeviennent normaux, ou considérés comme tels, mais dont les fonctions cognitives complètes ne sont pas récupérées. C'est le problème des fonctions exécutives qui n'ont pas retrouvé leur entière plénitude et qui, à mon avis, pèse lourd sur la société. J'ai pu observer, par exemple, que beaucoup de mes anciens patients qui avaient été sevrés du cannabis, lorsqu'ils grimpaient dans la hiérarchie sociale, devenaient très souvent des harceleurs, dont le comportement avec les autres n'était pas correct au sens usuel du terme. Tout cela est vraisemblablement une partie immergée de l'iceberg des conséquences des substances addictives. C'est une intuition de clinicien, mais ce n'est qu'un vaste champ de recherche que je vous propose.

Frédéric Rouillon
Pour compléter l'articulation santé publique/recherche, si nous faisons la somme des conséquences sanitaires du tabac, de l'alcool, des drogues illicites, et de toutes les addictions sans drogue, le poids sanitaire représente, d'après les épidémiologistes, environ un tiers de la morbi-mortalité des populations. En rêvant, nous pourrions donc imaginer qu'un tiers des budgets consacrés à la recherche médicale soit dévolu à l'addictologie, que ce soit pour attirer

des chercheurs neuroscientifiques, qui sont très précieux pour comprendre les mécanismes de la pharmacodépendance ; pour attirer des imageurs, car l'imagerie fonctionnelle permet de comprendre beaucoup de choses dans les troubles du comportement ; pour attirer des chercheurs cliniciens, mais aussi des psychologues, des sociologues, des chercheurs de santé publique. Il faut que tous ces champs soient attirés vers l'addictologie. Depuis trente à quarante ans, il y a eu beaucoup de colloques, de discussions sur l'addictologie, mais finalement peu d'innovations thérapeutiques. L'industrie pharmaceutique a toujours développé des produits innovants en cardiologie, en rhumatologie, mais s'est assez peu intéressée à l'addictologie, ce qui prouve que cette discipline n'a pas encore su convaincre de sa réalité, de son intérêt pour des investissements. Peut-être y a-t-il un effort à faire pour que les politiques mais aussi les investisseurs prennent conscience de l'importance de l'innovation thérapeutique dans ce domaine.

De la salle
Nous disposons de peu de travaux, par exemple, d'imagerie fonctionnelle d'activation chez les personnes qui ne sont plus dépendantes. Il n'y a que quelques travaux très épars. Les Suédois ont étudié les séquelles chez d'anciens consommateurs de cannabis et ont pu observer des séquelles au niveau des aires préfrontales très longtemps après.

Frédéric Rouillon
Jean-Luc Martinot est un grand spécialiste de l'imagerie cérébrale et va peut-être pouvoir répondre à cette question. Je précise qu'il est chercheur au CEA dans le champ de l'imagerie cérébrale, et psychiatre par ailleurs.

Jean-Luc Martinot
Je pense que votre intuition est bonne. En fait, vous vous posez la question que tout le monde se pose. La difficulté est l'accès à ces populations. Vous aurez vraisemblablement des réponses dans les années qui viennent. J'en profite pour faire une remarque. Il est certain que le champ des toxicomanies est une voie de recherche extraordinaire, qui demande à être développée, mais nous pourrions partir d'un autre point de vue qui est celui des infrastructures. Il existe en Europe des infrastructures, des plateaux de recherche qui sont financés en grande partie par les Etats et non pas par l'Europe, et pour lesquels la coordination est très difficile à obtenir. Or, pour des pathologies comme les addictions, ou plus généralement pour la santé mentale, il est très difficile pour une seule infrastructure d'obtenir des réponses réellement significatives. Si nous faisons l'analogie avec l'Alzheimer, par exemple, on voit bien qu'aux Etats-Unis, les réseaux de recherche qui ont été créés ont contribué à harmoniser un certain nombre d'activités des infrastructures existantes sur le continent américain. Au niveau de la DG Recherche, ce genre de question ne pourrait-il pas susciter un intérêt ?

Jacques Demotes-Mainard
Il y a des politiques d'infrastructures à l'échelle nationale, un « roll map » des infrastructures a été faite par le ministère et est en voie de publication à l'heure actuelle. Une roll map des infrastructures de recherche biomédicales en Europe a été publiée en 2006, sur laquelle figurent des infrastructures génériques. Il n'est pas question que ces infrastructures soient affectées ni au domaine du cancer, des maladies cardiovasculaires ou de l'infectiologie, mais ce sont des outils communs pour l'ensemble des recherches biomédicales. Celles qui peuvent avoir un intérêt dans le domaine de l'addiction sont l'infrastructure d'imagerie qui va être créée dans la nouvelle édition de la roll map, l'infrastructure de recherche translationnelle,

l'infrastructure européenne de biobanque, l'infrastructure européenne de recherche clinique dont je suis par ailleurs le coordinateur.
Parallèlement à ces infrastructures européennes, il y a des réseaux. De manière un peu orthogonale par rapport à ces infrastructures génériques, des réseaux doivent se structurer. Je suis tout à fait d'accord avec Jean-Luc Martinot sur l'importance de l'harmonisation des outils. L'Europe est un extraordinaire laboratoire puisque nous avons différentes stratégies de santé, différentes politiques publiques et que nous pouvons les comparer, mais nous ne pouvons le faire que si les outils utilisés pour faire ces comparaisons sont les mêmes. La première chose à faire est de structurer des réseaux, et d'utiliser dans les différents pays européens les mêmes standards en imagerie, pour évaluer la toxicomanie. A ce moment-là, la valeur ajoutée d'un travail à l'échelle européenne devient évidente puisque l'on peut comparer et en déduire quelles sont les meilleures politiques de santé publique en matière de toxicomanie.

Intervenante, DG Recherche Santé Union Européenne
Nous venons de parler d'infrastructures, de réseaux, mais nous n'avons pas encore parlé de cohorte au niveau européen. L'outil cohorte pourrait être une réponse à la question du devenir des anciens usagers, le problème étant qu'au niveau européen, nous n'avons pas encore trouvé le moyen de financer. Le programme cadre s'étend sur sept ans, mais une cohorte se déploie habituellement sur un temps beaucoup plus long, et malgré nos efforts, les cohortes ne sont pas considérées comme des grandes infrastructures européennes et ne peuvent donc être financées dans ce cadre, ce que nous regrettons.

Frédéric Rouillon
Il faut dire que la temporalité d'une cohorte est peu compatible avec la progression de carrière d'un chercheur.

Roland Simon
Les neurosciences permettront de mieux comprendre les phénomènes d'addiction, mais elles ne seront pas l'unique solution. Il ne faut donc pas abandonner les autres domaines de recherche. Même si les thérapeutes atteignent un bon taux de réussite des traitements, les personnes ont tendance à abandonner leur traitement et le risque de rechute est important.

Jacques Demotes-Mainard
En effet, une cohorte est un projet qui peut durer aussi longtemps que la vie d'un chercheur, voire plus, et c'est la raison pour laquelle les cohortes figurent sur la roll map des infrastructures. Les appels à projets émis par l'ANR ou le PHRC ne permettent pas de financer les cohortes et d'en assurer la pérennité. En France, elles sont donc maintenant considérées comme des infrastructures et elles bénéficient de modalités de financement permettant à des cohortes de se développer sur plusieurs années, voire dizaines d'années s'il le faut. Nous pourrions essayer de transmettre cette initiative à l'échelle européenne, mais nous n'en sommes pas encore là.

De la salle
Dans les différentes instances européennes, un certain nombre de plans sont mis en place, mais nous manquons de recherches évaluatives, et il serait nécessaire de développer la recherche évaluative des politiques publiques, particulièrement dans notre domaine. Or, nous n'avons que peu de chercheurs dans cette discipline. Une approche européenne de l'évaluation des politiques publiques dans le champ des drogues serait tout à fait la bienvenue.

Intervenante, DG Recherche Santé Union Européenne
Dans le thème de la recherche santé, que je représente ici, il y a une ligne intitulée « recherche répondant aux besoins des politiques ». C'est une niche où ce type d'intervention sur la recherche évaluative pourrait trouver sa place dans de futurs programmes de travail. A la Commission, nous fonctionnons avec des étiquettes, l'étiquette recherche, l'étiquette santé publique, l'étiquette justice, mais nous avons quand même des mécanismes de coordination, nous avons des groupes inter services, et des efforts significatifs sont faits pour coordonner les différentes politiques mises en œuvre. Les programmes tels que définis mettent parfois des limites à ce qui peut se faire en matière de coordination.

De la salle
J'aurais une proposition à faire qui pourrait constituer un premier pas. Il existe des sociétés savantes au niveau de la Commission, que ce soit en matière d'addiction aux drogues illicites ou à l'alcool, qui fédèrent un grand nombre de chercheurs et d'unités de recherche. Par ce biais, la DG Sanco ou la DG Recherche pourrait mettre en place une harmonisation des outils et des critères pour avoir une meilleure comparabilité des futurs essais ; sachant que nous sommes face à des déficits d'intégration des résultats de la recherche, ce qui entrave la progression des connaissances.

Frédéric Rouillon
Je vous remercie pour votre contribution très interactive à ce débat. Je remercie les orateurs et les experts qui ont participé à cette table ronde.

Discours de clôture

M. Ofshire
Je vous prie d'excuser la ministre de la Recherche et de l'Enseignement supérieur qui n'a pu se rendre à l'invitation que vous lui avez faite de venir clôturer ce colloque organisé par la Mission Interministérielle de Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie, sujet auquel elle accorde une grande importance. Des événements imprévus auxquels elle n'a pu se soustraire, qui ne sont pas étrangers à la situation économique difficile que nous traversons actuellement, l'ont amenée à partir au front pour essayer de préserver la recherche et l'innovation et défendre nos intérêts communs.
Ce colloque, qui fait le point sur les avancées scientifiques les plus récentes en matière de compréhension des mécanismes de l'addiction, a permis d'avoir échanges très riches et d'identifier des cibles prometteuses en matière d'innovation thérapeutique. C'est pour la ministre de la Recherche un problème de santé publique majeur. C'est un sujet très polymorphe et les huit millions de dépendants tabagiques et les cent cinquante mille dépendants aux opiacés couvrent une grande variété de situations et des conséquences humaines et sociales très importantes.
Sur ce dossier complexe, l'apport de la recherche est essentiel. Elle doit être en mesure de faire avancer le fond de la connaissance. Dans le cas de la lutte contre les addictions, il me semble qu'il y a une interdisciplinarité d'une nature un peu particulière. D'une part, entre les sciences expérimentales et les sciences humaines sociales. D'autre part, au sein même des sciences humaines au sociales, où elle est très riche et très développée. La collaboration entre les physiologistes cellulaires, les biologistes moléculaires, et maintenant les neurophysiologistes travaillant sur l'imagerie, montre à quel point toutes les disciplines de la biologie doivent intervenir et sont complémentaires. Dans le cadre de l'intervention dans ces

grands appareillages d'imagerie, une grande compétence a été développée autour des grands appareils de physique et des accélérateurs.
C'est une aventure collective dans laquelle les cliniciens et les spécialistes des sciences humaines et sociales sont directement concernés, notamment en termes d'accompagnement des patients. L'interdisciplinarité entre les sciences humaines et sociales est aussi très importante et démonstrative dans la compréhension des causes de ces addictions. Nous voyons bien qu'au-delà de la psychologie, de l'éthologie, il y a nécessité d'une intervention rapide des économistes, des sciences politiques et juridiques qui peuvent contribuer à identifier les causes très complexes et très ancrées dans notre culture de ce phénomène.
Que peut apporter l'action du ministère de la Recherche et de l'Enseignement supérieur sur cette question ? D'une part, essayer d'encourager le développement de l'ensemble des disciplines concernées à travers des formations les plus équilibrées et les plus interconnectées possibles entre science expérimentale et sciences humaines et sociales. Nous menons d'ailleurs une réflexion très approfondie dans le cadre de la stratégie nationale de recherche et innovation pour permettre dès le stade des formations supérieures d'intégrer au mieux ces disciplines et permettre de préparer de futures collaborations.
Le ministère de la Recherche peut également aider à mieux structurer l'appareil de recherche. Des structurations importantes sont en cours au sein de l'Inserm pour distinguer les instituts, car il est important que les communautés de chercheurs et de cliniciens puissent se consacrer à ces importants problèmes. Le ministère de la recherche peut aussi encourager la réalisation d'outils toujours plus performants. Neurostin, qui a été mis en service il y a deux ans, permet d'explorer maintenant des volumes cérébraux de plus en plus petits et un turnover très rapide des hypothèses et des avancées qui vont être considérables dans la compréhension au niveau du système nerveux central des phénomènes addictifs.
Le ministère peut essayer d'ouvrir et de diversifier les différentes formes de financement des recherches sur l'addiction. Le ministère ne distribue plus directement de subventions et l'Agence a permis d'extérioriser ses capacités de financement sur projets. Depuis sa création, l'ANR a identifié des programmes auxquels aurait pu prétendre un certain nombre de vos équipes. L'un sur la santé mentale et l'autre sur la vulnérabilité. Je souhaite également attirer votre attention sur des sources de financement au sein de l'ANR, à mon avis insuffisamment sollicitées par vos équipes, à savoir les programmes blancs. Ceux-ci sont largement utilisés aujourd'hui dans la pratique des sciences humaines et sociales. C'est un guichet auquel ces communautés, à l'intérieur de leur discipline, savent très bien s'adresser, mais sur des problèmes complexes, pour lesquels des démarches originales, des collaborations interdisciplinaires atypiques peuvent être mises en place, les programmes blancs sont une voie qu'il est nécessaire que vous exploriez. Donc, la proportion des programmes blancs dans les financements de l'ANR ne va cesser d'augmenter, et je pense que vous pouvez faire passer le message et l'accompagner d'un message politique important à destination des jurys qui seront appelés à statuer sur les projets de recherche. A mon avis, vous avez toutes les chances de pouvoir augmenter significativement l'argent et l'originalité des projets que vous pourrez faire financer.
Autre point important pour la recherche, le recueil et l'accès aux données. Des réflexions sont en cours pour essayer d'améliorer, dans le cadre national et dans une acceptation très large, le recueil et l'accès aux données scientifiques, et de reproduire, à l'instar de ce qui a été fait dans le RTRS fondamental, les conditions du suivi sur une longe durée de cohortes de patients. Dans le cadre du RTRS, quelque cent mille patients sont sous produits de substitution. Le financement est acquis, mais j'ignore si la cohorte est constituée. La recherche offre également un cadre propice à l'échange rapide des connaissances, à un partage efficace des connaissances, tant au niveau national qu'international et surtout européen. Je pense que vos initiatives, et cette initiative aujourd'hui, sont la façon la plus constructive et la plus efficace

d'élaborer un consensus sur lequel l'action politique des ministères concernés par l'addiction peut se construire.
Donc, merci du travail que vous réalisez au quotidien, des initiatives que vous prenez, pour la compréhension de ces phénomènes très complexes, et sachez que vous aurez toujours au ministère de la Recherche et de l'Enseignement supérieur non seulement des oreilles attentives, mais des personnes qui essaieront de développer les outils les plus spécifiques ou les plus propices au développement de vos programmes de recherche.

Etienne Apaire
Après deux jours de travaux intenses, il est difficile de conclure, mais j'ai envie de dire que ces journées ont présenté plusieurs caractéristiques. D'abord, un certain nombre de personnes sont passées, et sont quelquefois repassées, ont un peu fait leur marché. Elles sont venues prendre du savoir dans leur discipline ou dans d'autres disciplines. Ce qui est très bien, car souvent ces colloques sont un peu formels dans le cadre d'une présidence. Le Président de la MILDT, qui a en charge avec ses collaborateurs de suggérer au gouvernement des politiques nouvelles et efficaces, est satisfait parce qu'il s'y est dit des choses compliquées – compliquées pour un magistrat – mais qui, parce que les interlocuteurs, les animateurs de différentes sessions se sont expliqués très clairement, ont permis d'augmenter ma compréhension des choses. Je vous dis ce que j'ai compris au risque d'avoir l'air ridicule.
J'ai compris, à l'occasion de la première session, qu'un paradigme pouvait en chasser un autre, qu'il y avait ce fameux circuit de la récompense, mais qu'il mettait en œuvre d'autres circuits, et qu'il fallait donc actualiser nos connaissances. J'ai compris aussi que si les rats pouvaient être comparés aux hommes, peut-être que nos stratégies de prévention devaient changer car certains rats ayant des prédispositions aux addictions dans une proportion assez fixe, ils devaient donc faire l'objet d'une attention particulière, et qu'il était de ce fait préférable d'avoir des stratégies spécialisées.
J'ai compris aussi que pendant des années, certains avaient fait des hypothèses et que grâce à la technologie, notamment à l'imagerie, ces hypothèses peuvent commencer à être vérifiées. Tout cela est à la fois rassurant et peut nous laisser penser que des progrès importants ont été réalisés sur le plan des connaissances.
Nous avons également évoqué la nouvelle situation de l'Europe, l'arrivée de la cocaïne, du crack, avec la question de savoir si l'immunothérapie était une piste prometteuse. Je crois que nous avons tous été impressionnés par l'exposé qui nous a été fait, mais nous avons tous en tête les questionnements éthiques que peut poser ce type de pratique. Peut-on vacciner quelqu'un contre son gré dans ce domaine ? Que faire d'une personne qui, malgré tout, pour d'autres raisons, continuerait à prendre des produits psychotropes, de la cocaïne ? Quelles conséquences en tirer ? Nous devons avoir ces questionnements en tête. Mais nous savons que ces vaccins ne sont pas encore tout à fait prêts et que nous devons aussi prendre en compte des expérimentations qui ont été faites, tant en ce qui concerne l'approche médicamenteuse que l'utilisation des techniques psychosociales qui peuvent être utiles dans ce domaine.
Cela fait la transition avec le rôle joué par les communautés thérapeutiques qui peuvent être utilisées dans le cadre des addictions à la cocaïne, mais également aux opiacés. Nous savons que c'est un modèle développé, mais qui doit faire l'objet d'une évaluation, et nous sommes tous d'accord pour rappeler que ces prises en charge doivent être évaluées comme les autres.
Concernant la prise en charge des usagers de cannabis, et notamment les résultats du programme Incant, ce qui nous a été exposé est tout à fait intéressant. Intéressant d'abord en terme de méthode, programme européen, nombre important de cas traités, une méthode toujours plus renforcée, comparée, entre des méthodes un peu empiriques et des méthodes de plus en plus normalisées, avec des résultats de plus en plus probants. Les professionnels de la

prise en charge sont invités à comparer leur pratique avec des pratiques nouvelles qui apparaissent.
Et puis ce scandale permanent pour des thérapeutes de tous ces toxicomanes qui s'en sortent sans eux. C'est peut-être un choix anarchiste d'avoir voulu parler de ces sorties sans traitement qui sont, reconnaissons-le, plus nombreuses que celles avec traitement, qu'il s'agisse du tabac, de l'alcool, des drogues illicites. Que se passe-t-il ? Une prise de pouvoir du toxicomane qui se soigne tout seul ? Il était intéressant de s'interroger sur les raisons qui conduisent certains à s'arrêter. Nous avons évoqué, grâce aux progrès de l'imagerie, une conséquence néfaste des consommations précoces d'alcool ou des autres substances. Même si des usagers de substances s'arrêtent spontanément, ils s'arrêtent le plus souvent assez tard. En terme de prévention, l'enjeu thérapeutique, c'est que les entrées en consommation soient les plus tardives possibles, mais surtout que les sorties des consommations le soient également. A ce titre, le thérapeute est peut-être celui qui fait que l'on n'attend pas le milieu de sa vie pour arrêter sa consommation.
Et puis l'organisation de la recherche dont nous venons de parler. Si nous voulons refaire un colloque au titre de la présidence de l'Union Européenne, nous devrons attendre quatorze ans. C'est donc une grande chance que nous ayons pu nous rencontrer aujourd'hui, et pendant ces quatorze ans, nous allons essayer de mieux préparer encore les choses, et de faire venir de plus en plus de responsables de centres de soins. Peut-être ce colloque aurait-il dû être encore plus ouvert à l'égard des soignants, des personnes qui travaillent dans des centres de traitement à travers l'Europe. Nous avons dit qu'il fallait créer des cohortes, mais que trente ans étaient nécessaires pour les constituer et qu'il fallait prendre les chercheurs très en amont pour qu'ils puissent les exploiter. Peut-être que dans quatorze ans, l'ambition de la présidence française sera de remplir ces gradins d'étudiants dans toutes les disciplines qui pourraient s'intéresser à la question des addictions.
La question des addictions, c'est peut-être la question d'une maladie, mais c'est aussi la question de l'ambition de notre projet pour l'homme. Notre projet, c'est bien sûr la liberté, c'est bien sûr l'autonomie, et c'est peut-être la raison pour laquelle les uns et les autres nous supportons la difficulté de notre travail, la difficulté d'assister à ce genre de colloque. Néanmoins, je crois que ce qui nous rassemble, c'est cette ambition à vouloir libérer les uns et les autres de leurs chaînes quand elles existent.
Je vous remercie d'avoir participé à ce colloque. Je remercie tous les intervenants et, bien sûr, les organisateurs, notamment Dominique Vuillaume pour le travail extraordinaire qu'il a réalisé en réunissant ce plateau. Et je vous donne rendez-vous dans quatorze ans.